https://youtu.be/A5rBDwliN8E - comercial de TV Jenny McCarthy (postado em 17/08/2013)
https://www.youtube.com/watch?v=Y_DR4TEdHsQ – responsabilidade social com o meio ambiente no Festival Bonnaroo, evento de arte e música (postado em 10/07/2013)
https://youtu.be/HepW9ctztiM - apresentação das experiências profissionais e pessoais do DJ Brasileiro Marky (postado em 22/01/2015)
https://youtu.be/-ZxpF359KG0 – propaganda onde o ator americano Stephen Dorff aparece usando o produto em diversos locais, inclusive fechados, em atividades e momentos de sua vida cotidiana (postado em 13/01/2014)
https://youtu.be/TyZaQJffb5k - propaganda que mostra amigos produzindo uma festa, com o tema de liberdade, cores e símbolo que remete ao produto Blue. (postado em 08/08/2014)
https://youtu.be/aMBJt5kdaIo - propaganda que faz alusão ao antigo cowboy e o uso do cigarro tradicional, apresentando o Blue como algo moderno. (postado em 02/06/2010).

glo

Post promocional: https://www.instagram.com/p/BlbUA_EhAxO/?taken-by=nuitsociale



Imagens da festa: https://www.instagram.com/p/Bm83J7rBivl/?tagged=nuitsociale (post de 26/08/2018)





Electric Castle Music Festival, Romania, July 20, 2018, https://www.instagram.com/p/BlchRZ9j-Ml/?tagged=electricyou



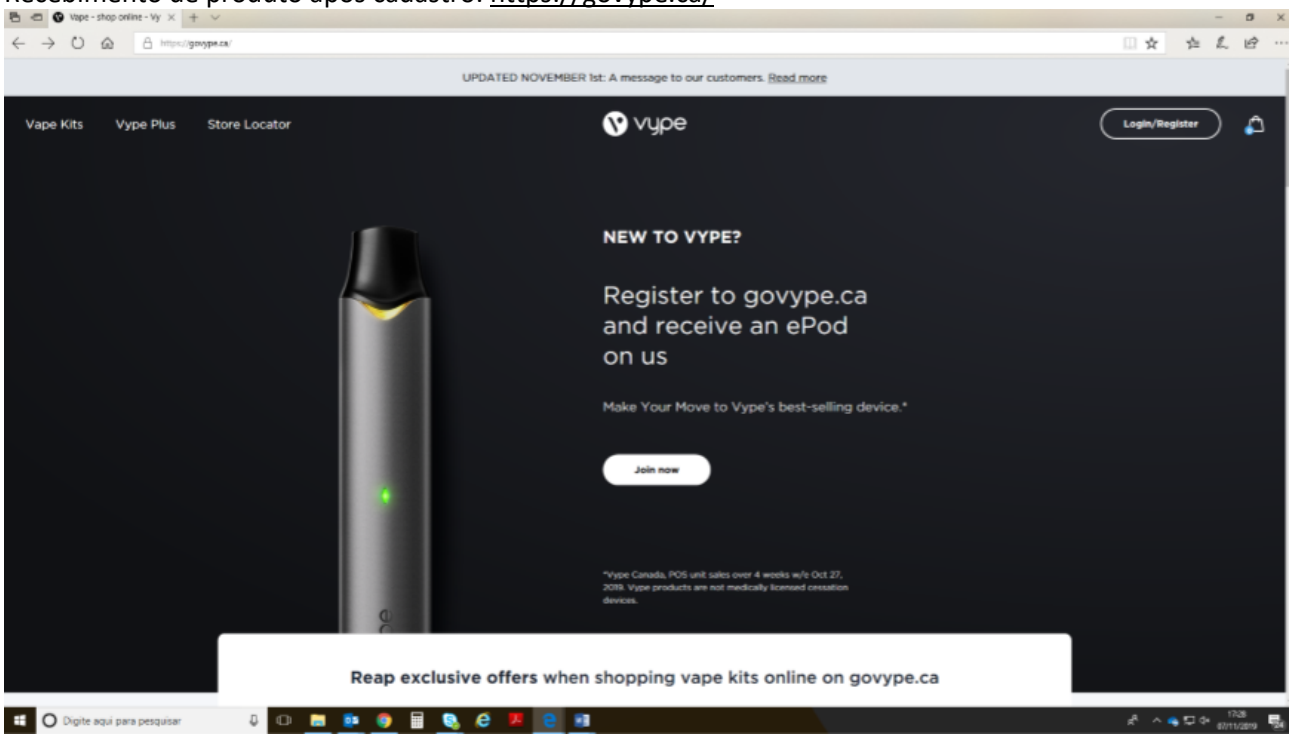
Ulichnaya Eda street food festival, Ukraine,
2017, https://geometria.ru/events/other/2017/7/22/993787/pictures/62686985



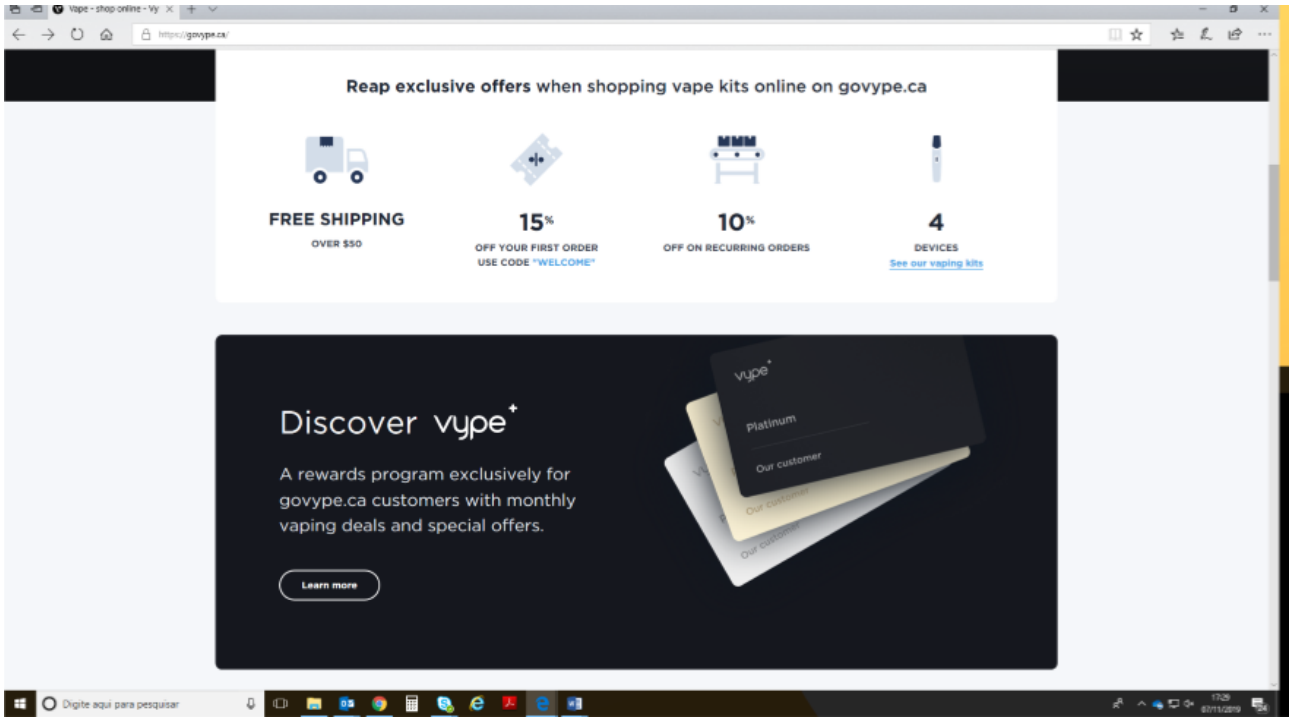
Vype

https://youtu.be/0JhN7EYZcL0 - vídeo promocional do Vype que remete a um site de vendas online, da Imperial Tobacco Company Ltd., no Canadá.

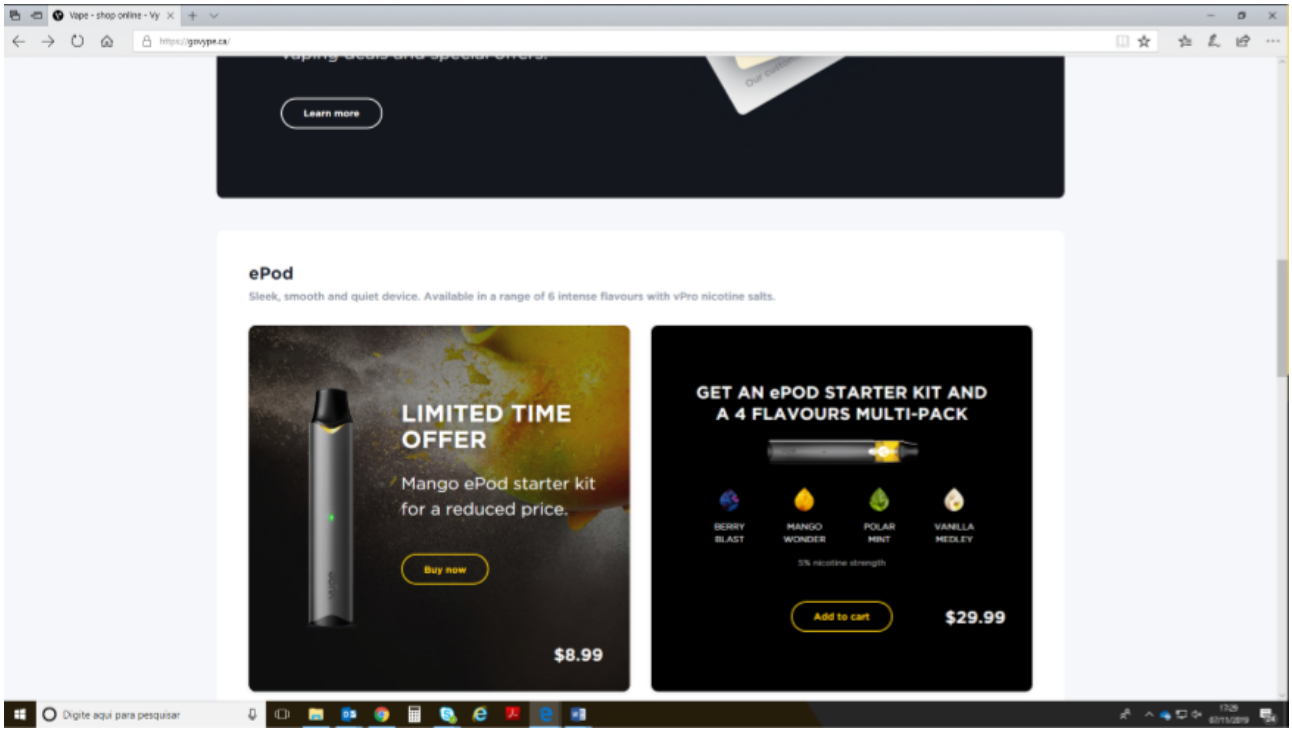
Recebimento de produto após cadastro: https://govype.ca/



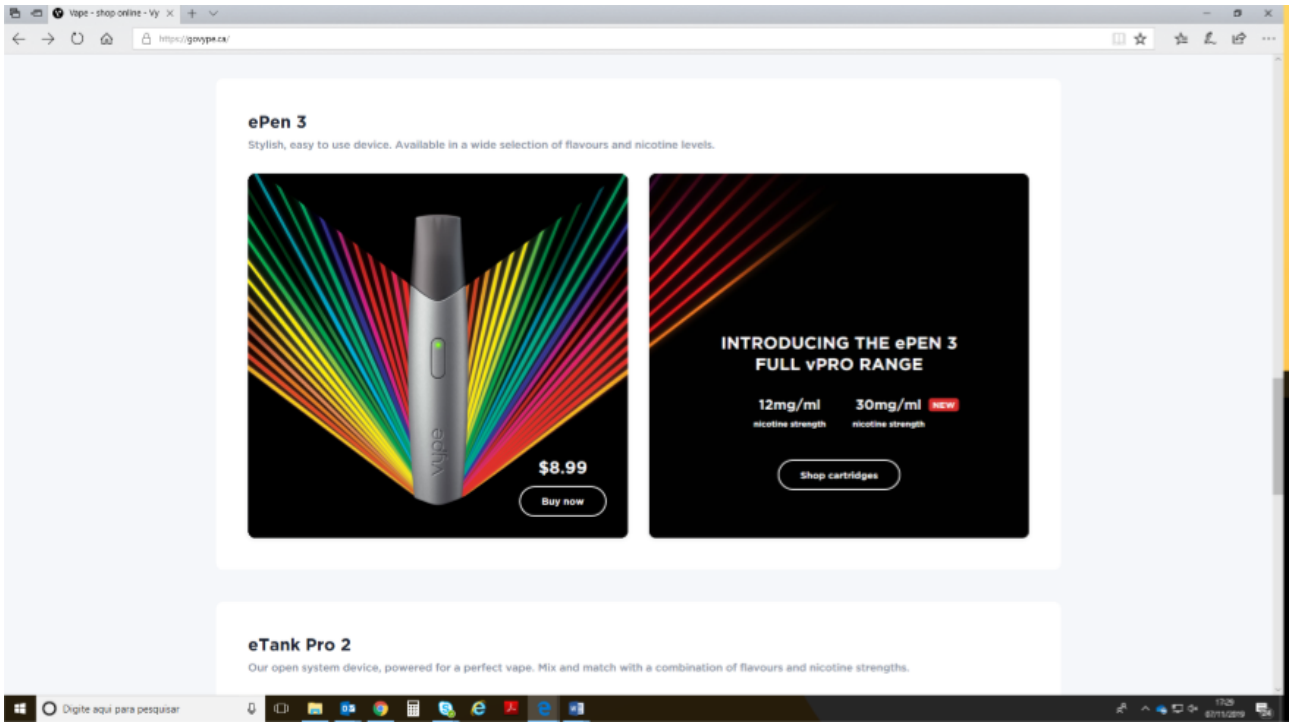
Programa de fidelidade: entrega grátis e descontos



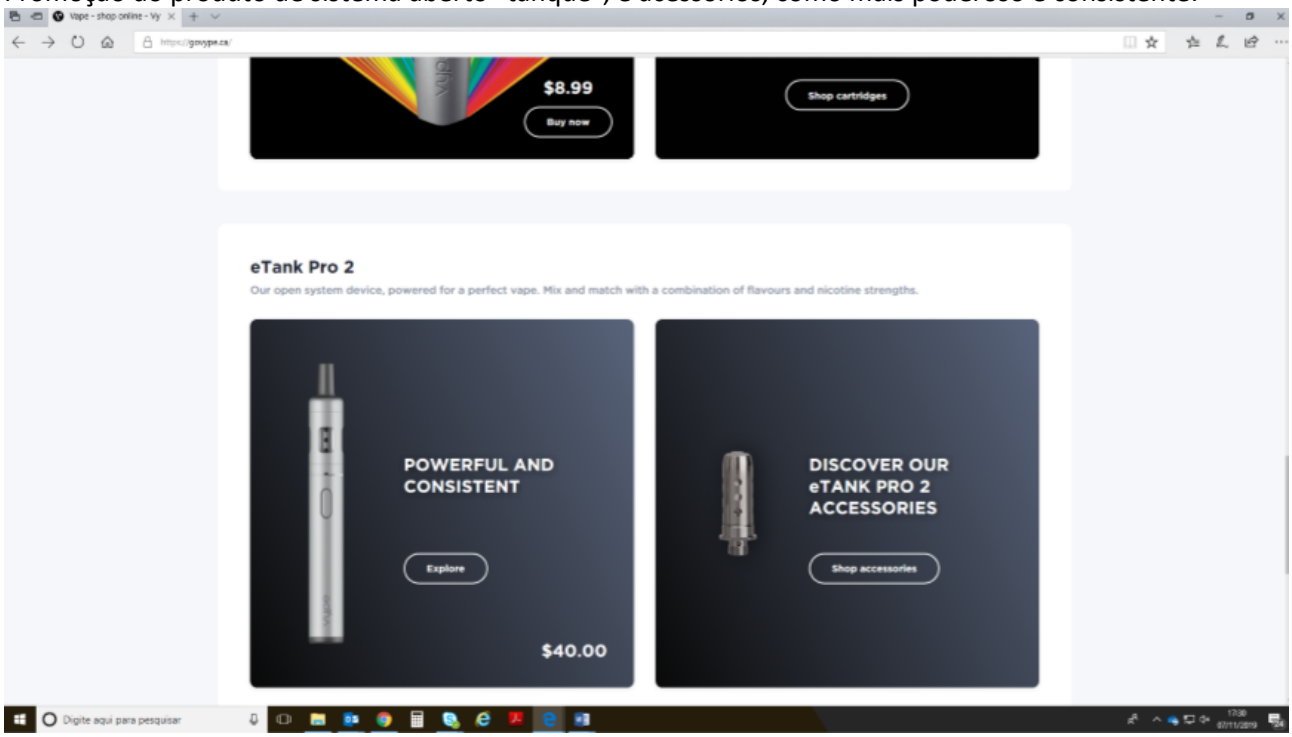
Descontos e escolha de aditivos:



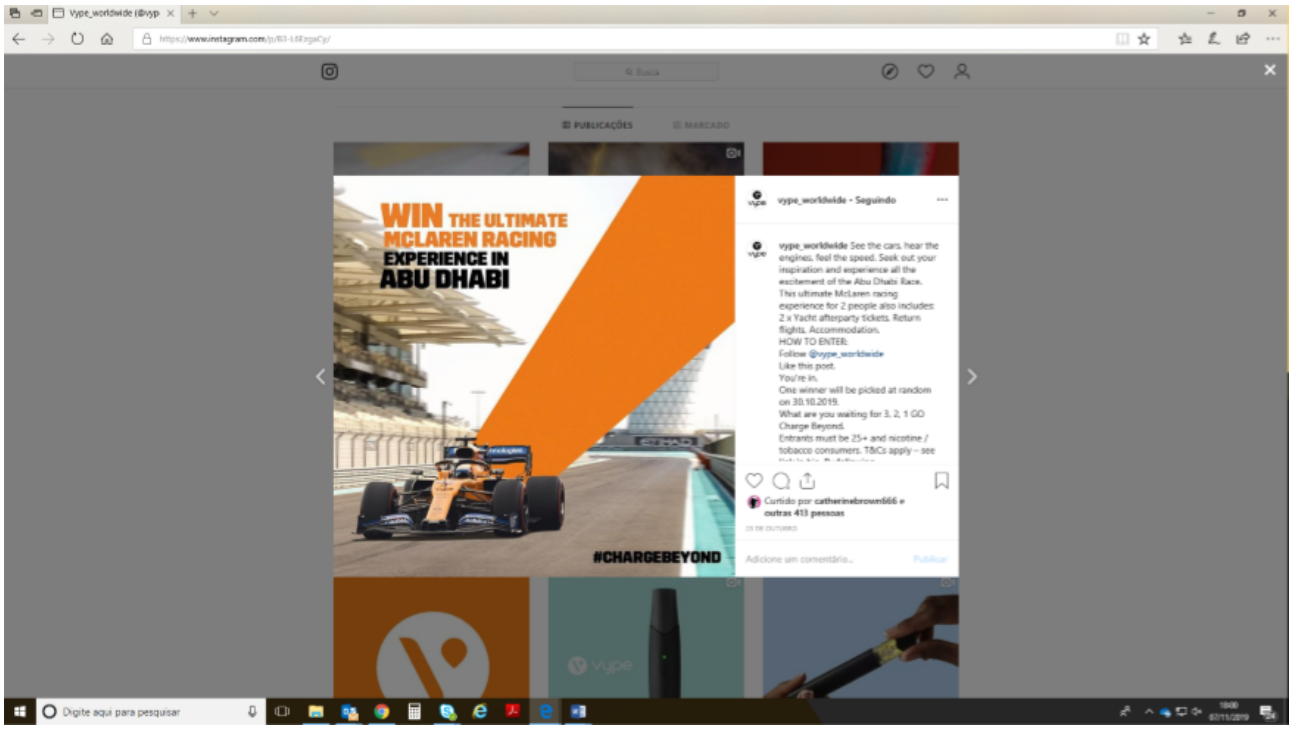
Venda de refiz com 30mg/mL de nicotina:



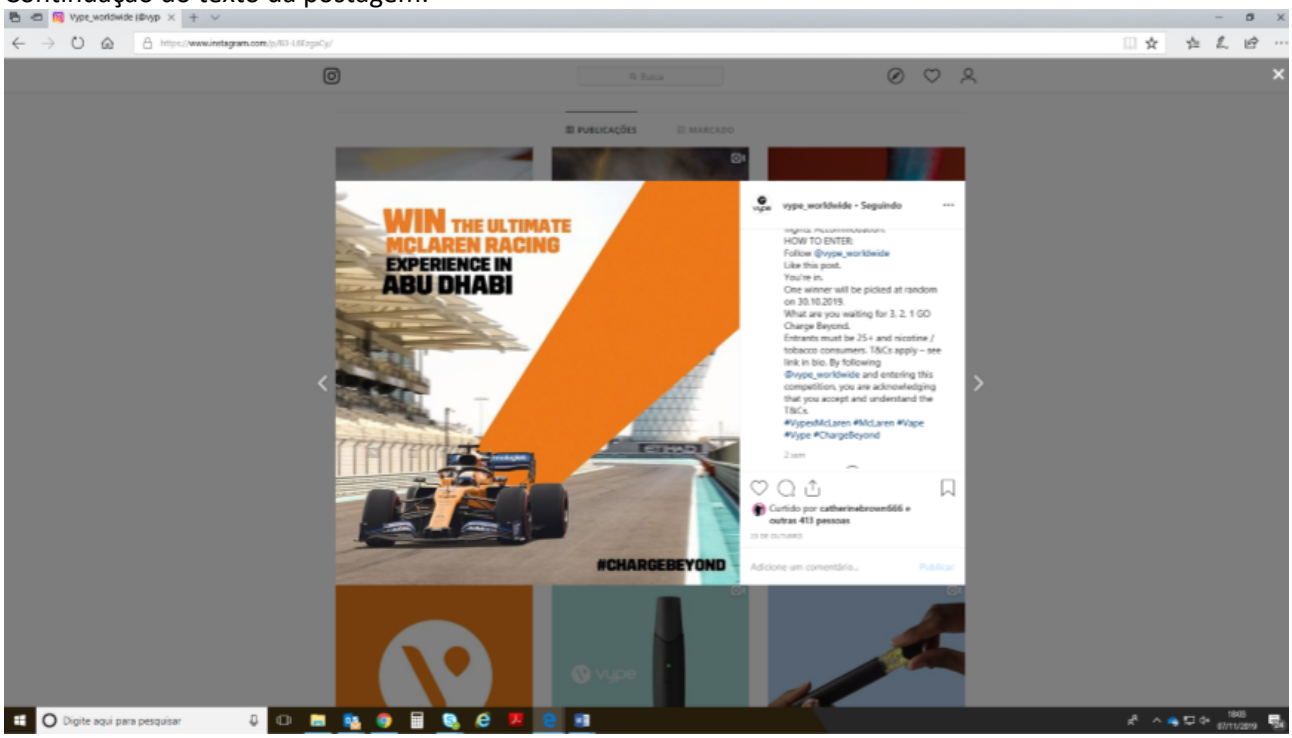
Promoção do produto de sistema aberto "tanque", e acessórios, como mais poderoso e consistente:



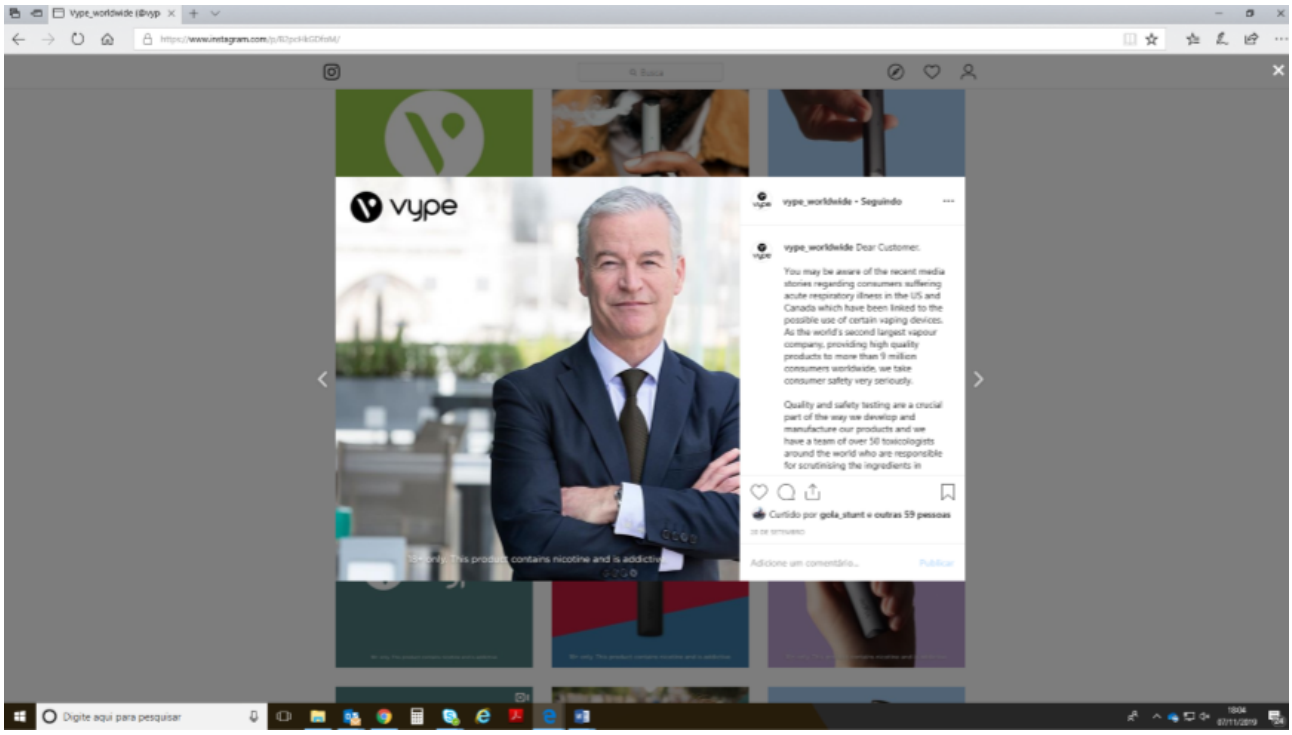
https://www.instagram.com/p/B3-L6EzgaCy/ - promoção de ida ao GP de Fórmula 1 de Abu Dhabi - MCLaren



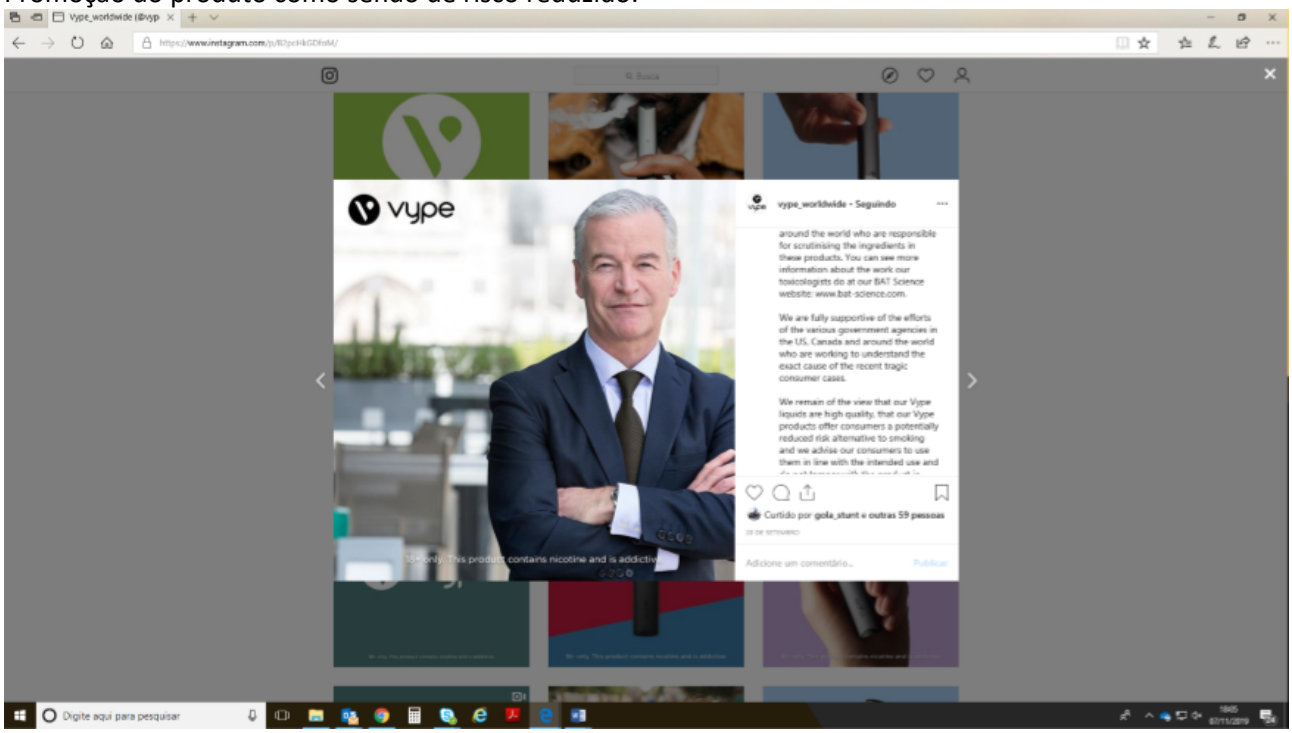
Continuação do texto da postagem:



Informações sobre a qualidade do produto, em contrapartida aos casos de EVALI registrados por DEF no Canadá.

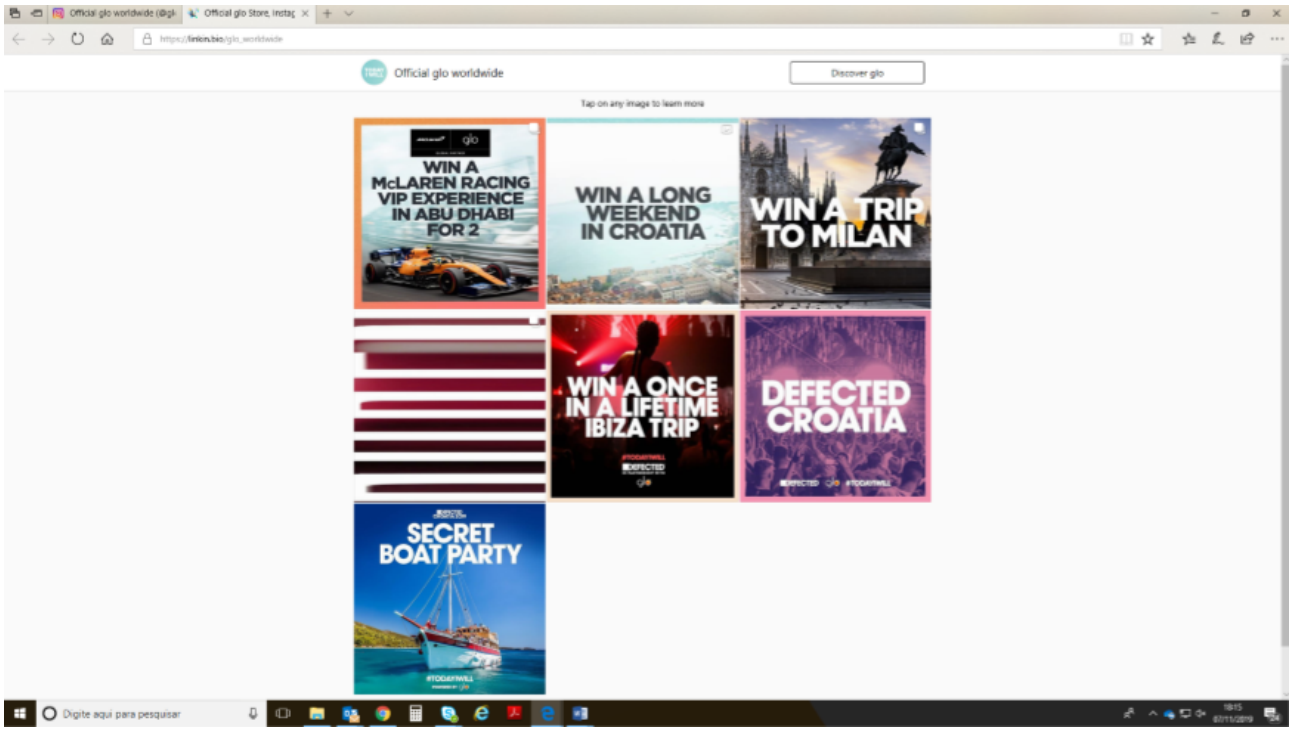


Promoção do produto como sendo de risco reduzido:

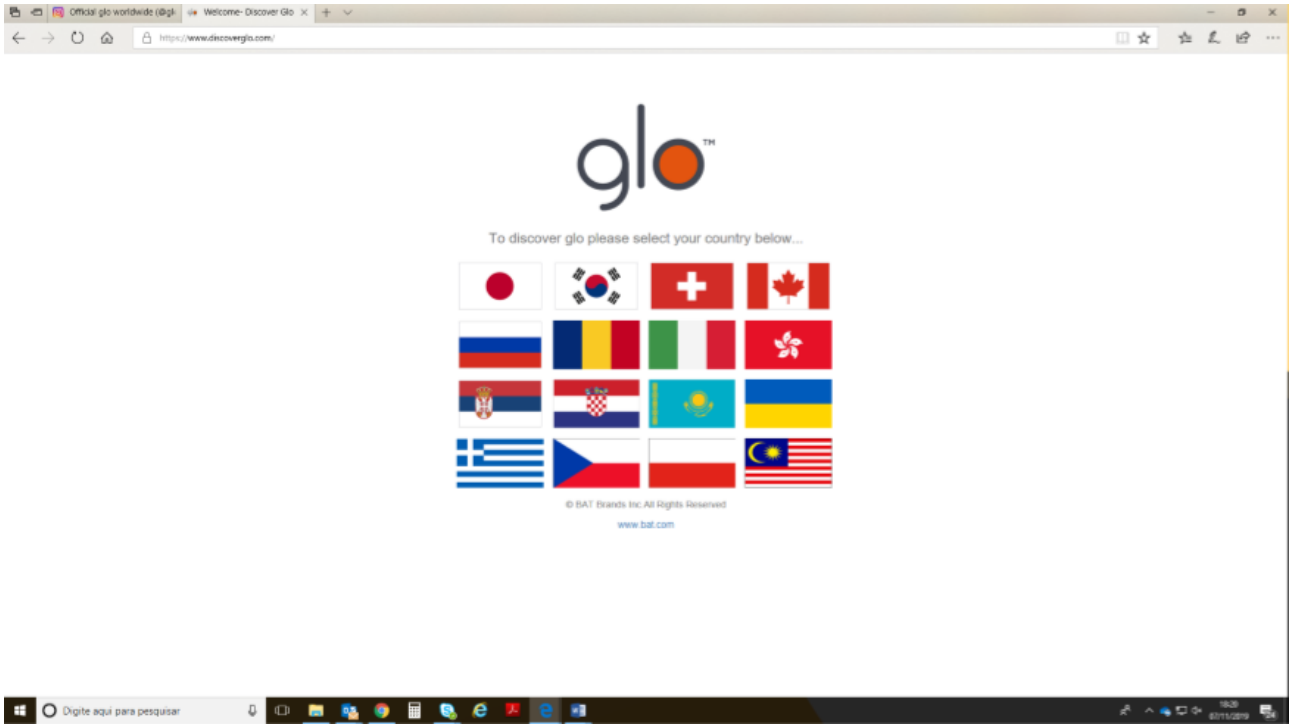


Glo

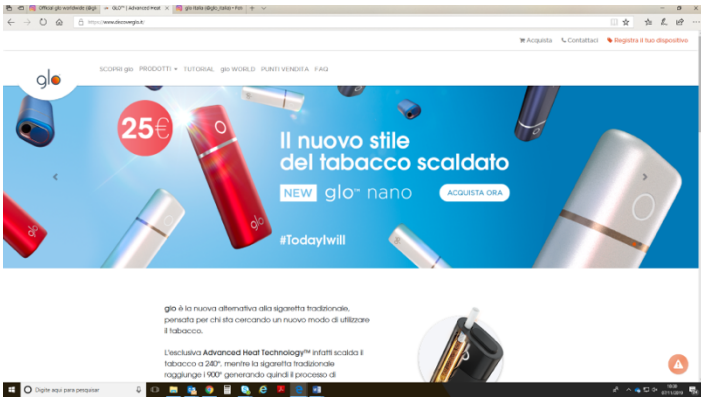
https://linkin.bio/glo_worldwide - promoção de viagem para Abu Dhabi, fim de semana na Croácia, viagem à Milão, Ibiza, dentre outras.



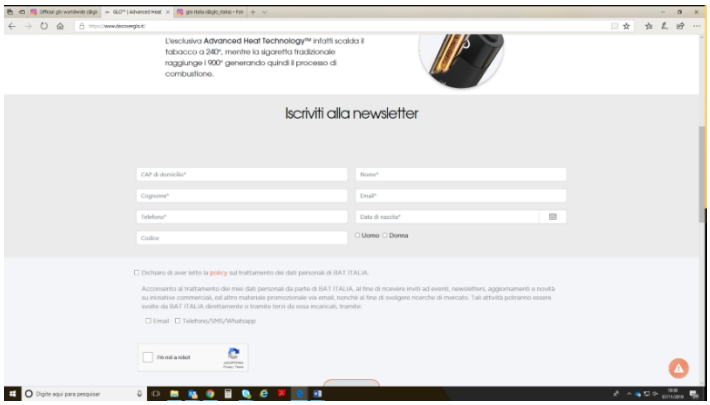
https://www.discoverglo.com/



https://www.discoverglo.it/ : uso de hashtag *#todayiwill* para promoção dos produtos:



Cadastro para recebimento de *newsletter*:



Lojas e espaços de venda

Propaganda em rua da Itália: https://www.instagram.com/p/BqsYmU0n7ct/ (post 27/11/2018)



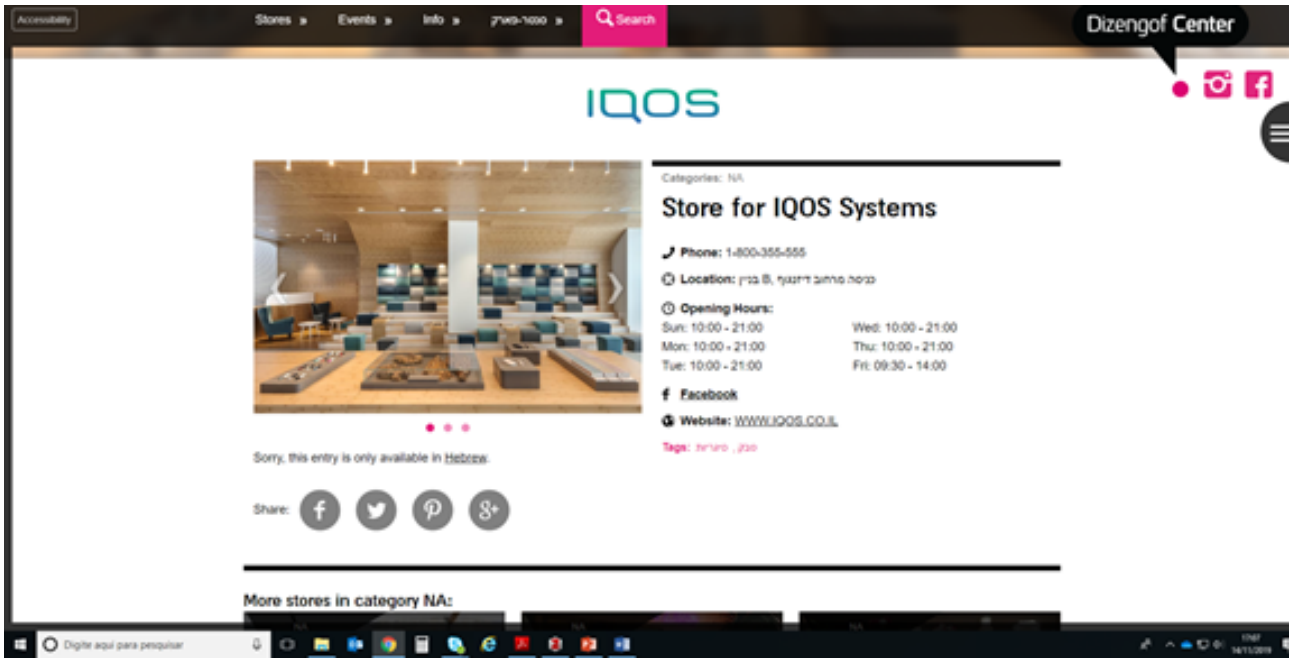
Coréia do Sul

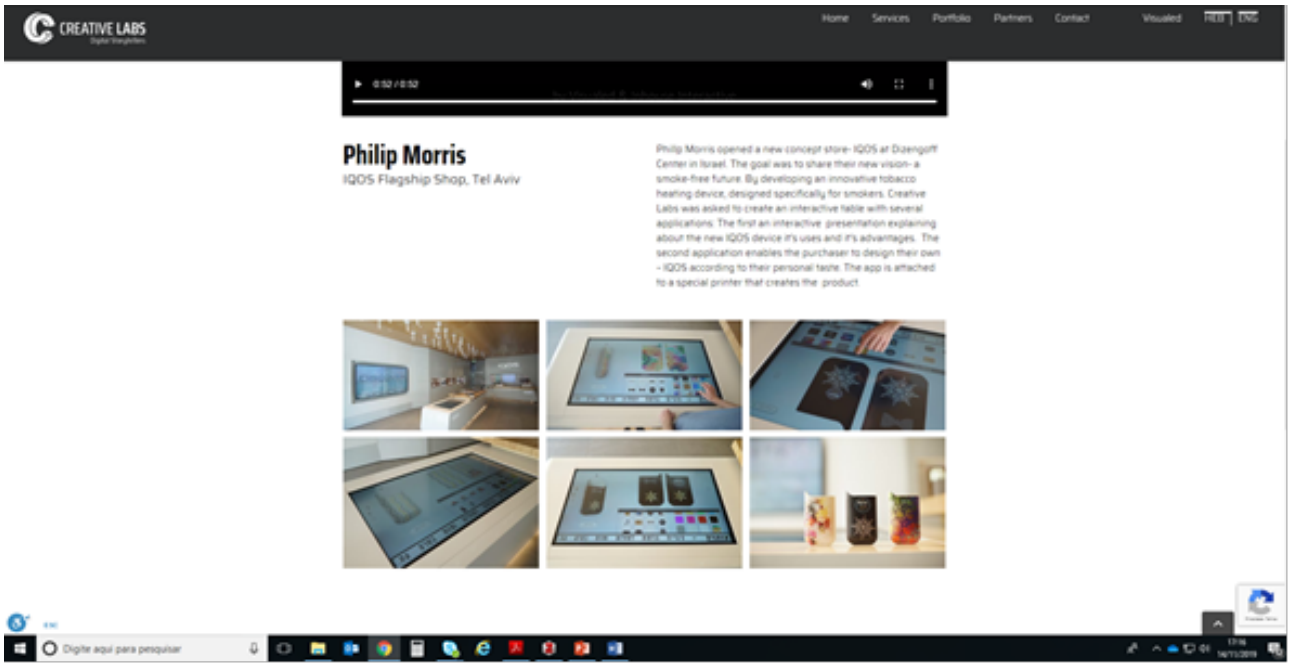
Glo Flagship Store in Garosu-gil, South Korea, http://eunmin.co.kr/sub/project_view.php?boardid=project6&idx=49&lang=eng&ckattempt=2





Lojas atrativas em Israel e em diversos países: produto iQOS - *Creative Labs*: https://www.bing.com/images/search?q=creative+labs+iqos+stores&form=HDRSC3&first=1&tsc=ImageBasicHover.





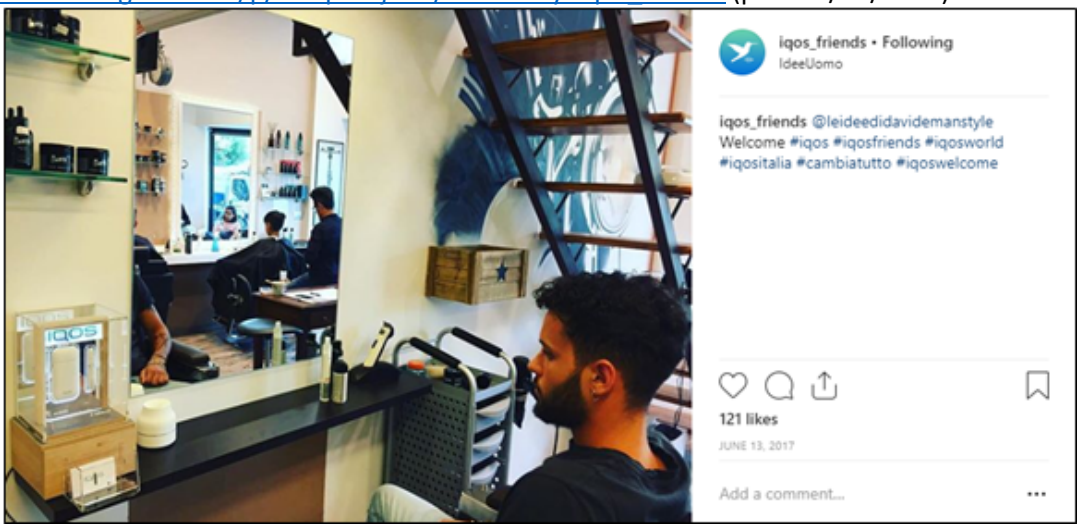
Loja iQOS na Palestina - https://www.facebook.com/Arco.Palestine/posts/iqos-store-palestine/1494143234032701/

Quiosque glo (shopping na Itália): http://lotus-center.ro/portfolio_page/insula-kent-2/

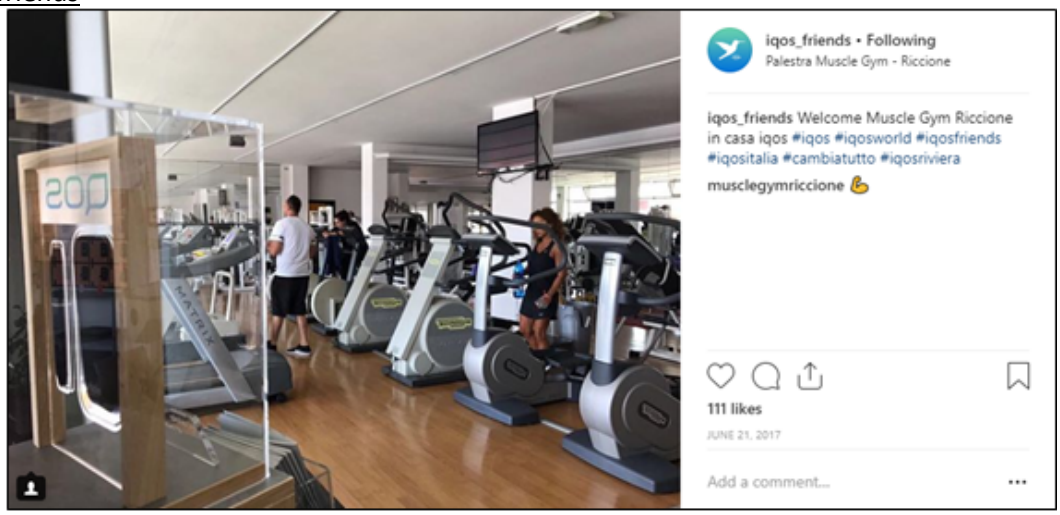


Expositores atrativos em Barbearias, bares e academias:

https://www.instagram.com/p/BVRpZvvjhdo/?taken-by=iqos_friends (post 13/06/2017)



Academia de ginástica: (21/06/2017)https://www.instagram.com/p/BVm612BDnwb/?taken-by=iqos_friends



Bar: https://www.instagram.com/p/BqqR-4pAp1F/ (post de 26/11/2018)



Eventos

Smida Jazz Festival, Romania, Instagram “story” post, August 21, 2018, https://www.instagram.com/iqos.stories/.



Summer Well Festival, Romania, August 11, 2018, https://www.instagram.com/p/BmWQN7qnudA/?taken-by=martapopescu



IQOS Zone stage and lounge area. Image by Goran Srdanov, at http://www.telegraf.rs/vesti/beograd/2889153-nastup-grupe-sars-kao-kruna-jubilarnog-beer-festa-foto



Chile

Patrocínio de evento científico pela PMI:



In vitro
MAGAZINE

Junto con saludar muy atentamente, tenemos el agrado de invitarle a la **actividad de actualización científica "Tabaco: Reducción de Riesgo en el Nuevo Milenio"**, que se efectuará el jueves 9 de mayo, a las 19.30 horas, en el Salón Mezzanine del Hotel Ritz Carlton, ubicado en El Alcalde 15, Las Condes.

En la oportunidad contaremos con:

Alfonso Valenzuela B. PhD, Profesor Titular del INTA, Universidad de Chile, y de la Facultad de Medicina, Universidad de los Andes, quien se referirá a "Estrés Oxidativo y el Humo del Cigarrillo"

Posteriormente:

Dr. Antonio Hernández M., médico Broncopulmonar del Hospital Militar y académico de la Universidad de los Andes, expondrá sobre "Tabaquismo en Chile y Estrategias de Reducción de Riesgo".

Para finalizar, con la invitada internacional:

Dra. Andrea C. Constantini, médico especializada en Farmacología de la Universidad de Buenos Aires, Head of Regional Scientific Engagement PMI Latam and Canada, quien informará sobre "Desarrollo de Tecnología Aplicada para la Reducción de Daño en Tabaco y Evidencias que la Avalan".

Agradecemos desde ya contar con su presencia, la que además de dar realce a esta reunión informativa, contribuirá al debido conocimiento por parte de los profesionales de la salud sobre tecnologías e innovaciones en la materia.

R.S.V.P: info@revistainvitro.cl

*Salón y servicios cortesía de PMI.

Santiago de Chile, Abril de 2019

red-gesam

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

[i] "E-Cigarette, or Vaping, Products Visual Dictionary" (Centers for Disease Control and Prevention (US)), acessado 14 de maio de 2021, https://www.cdc.gov/tobacco/basic_information/e-cigarettes/pdfs/ecigarette-or-vaping-products-visual-dictionary-508.pdf.

[ii] Southeast Asia Tobacco Control Alliance (SEATCA), "Today's teens, tomorrow's customers: Baiting youths with new tobacco products to create a new generation of addicts", maio de 2020, https://seatca.org/dmdocuments/WNTD%202020%20report-SEATCA-Final.pdf.

[iii] (SEATCA).

[iv] Agência Nacional de Vigilância Sanitária, "Resolução da Diretoria Colegiada – RDC nº 46, de 28 de agosto de 2009." (2009), http://antigo.anvisa.gov.br/documents/10181/2718376/RDC_46_2009_COMP.pdf/2148a322-03ad-42c3-b5ba-718243bd1919.

[v] Stella Regina Martins, *Cigarros eletrônicos: o que sabemos? Estudo sobre a composição do vapor e danos à saúde, o papel na redução de danos e no tratamento da dependência de nicotina* (Rio de Janeiro: Ministério da Saúde, 2017), http://www.inca.gov.br/bvscontrolecancer/publicacoes/cigarros_eletronicos.pdf.

[vi] "Temas de tabaco da AR 2017/2020", acessado 7 de janeiro de 2020, http://portal.anvisa.gov.br/2017-2020/tabaco.

[vii] "Painel para a discussão dos Dispositivos Eletrônicos para Fumar - DEF" (Brasília-DF: ANVISA, 11 de abril de 2018), http://portal.anvisa.gov.br/tabaco/cigarro-eletronico.

[viii] "Decreto nº 5658", acessado 7 de janeiro de 2020, https://www.planalto.gov.br/ccivil_03/_Ato2004-2006/2006/Decreto/D5658.htm.

[ix] Agência Nacional de Vigilância Sanitária, "Portaria nº 1.741, de 12 de dezembro de 2018" ([s.d.]), http://portal.anvisa.gov.br/documents/10181/2718376/PRT_1741_2018_COMP.pdf/4eebfd28-eafc-43d0-a4c7-1fdecf9e860e.

[x] Agência Nacional de Vigilância Sanitária, "Orientação de Serviço nº 56/ANVISA, de 18 de dezembro de 2018" ([s.d.]), http://portal.anvisa.gov.br/documents/33880/3396406/OS_56_2018_BPR/de950ef8-c75d-409c-98f7-a8013a89b15d.

[xi] "Decisão FCTC/COP5(10)", 17 de novembro de 2012, http://apps.who.int/gb/fctc/PDF/cop5/FCTC_COP5(10)-en.pdf.

[xii] WHO, "Relatório FCTC/COP/6/10 Rev.1 - Electronic nicotine delivery systems", 1º de setembro de 2014, http://apps.who.int/gb/fctc/PDF/cop6/FCTC_COP6_10Rev1-en.pdf?ua=1.

[xiii] "Decisão FCTC/COP6(9)", 18 de outubro de 2014, http://apps.who.int/gb/fctc/PDF/cop6/FCTC_COP6(9)-en.pdf.

[xiv] WHO, "Relatório FCTC/COP/7/11 - Electronic Nicotine Delivery Systems and Electronic Non-Nicotine Delivery Systems (ENDS/ENNDS)", agosto de 2016, https://www.who.int/fctc/cop/cop7/FCTC_COP_7_11_EN.pdf.

[xv] "Decisão FCTC/COP7(9)", 12 de novembro de 2016, https://www.who.int/fctc/cop/cop7/FCTC_COP7_9_EN.pdf?ua=1.

[xvi] WHO, "Relatório FCTC/COP/8/8 - Progress report on technical matters related to Articles 9 and 10 (Regulation of contents and disclosure of tobacco products, including waterpipe, smokeless tobacco and heated tobacco products)", 18 de maio de 2018, https://www.who.int/fctc/cop/sessions/cop8/FCTC_COP_8_8-EN.pdf.

[xvii] "Decisão FCTC/COP8(22) - Novel and emerging tobacco products", 6 de outubro de 2018, https://www.who.int/fctc/cop/sessions/cop8/FCTC__COP8(22).pdf?ua=1.

[xviii] World Health Organization, *Noncommunicable Diseases Country Profiles 2018* (Genebra, 2018), http://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/274512/9789241514620-eng.pdf?ua=1.

[xix] World Health Organization, "Noncommunicable Diseases (NCD) Country Profiles 2018 - Brasil", 2018, https://www.who.int/nmh/countries/2018/bra_en.pdf?ua=1.

[xx] WHO, "WHO global report on trends in prevalence of tobacco use 2000-2025", 18 de dezembro de 2019, https://www.who.int/publications/i/item/who-global-report-on-trends-in-prevalence-of-tobacco-use-2000-2025-third-edition.

[xxi] World Health Organization, *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, 2019, https://www.who.int/publications-detail/who-study-group-on-tobacco-product-regulation-report-on-the-scientific-basis-of-tobacco-product-regulation-seventh-report-of-a-who-study-group.

[xxii] World Health Organization, "Heated tobacco products (HTPs) market monitoring information sheet", julho de 2018, https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/273459/WHO-NMH-PND-18.7-eng.pdf?ua=1.

[xxiii] WHO, "Heated Tobacco Products - Information sheet", março de 2020, https://www.who.int/publications/i/item/WHO-HEP-HPR-2020.2.

[xxiv] World Health Organization, "WHO statement on heated tobacco products and the US FDA decision regarding IQOS", 27 de julho de 2020, https://www.who.int/news-room/detail/27-07-2020-who-statement-on-heated-tobacco-products-and-the-us-fda-decision-regarding-iQOS#.Xx83BMrkdgk.twitter.

[xxv] WHO, "WHO study group on tobacco product regulation. Report on the scientific basis of tobacco product regulation: eighth report of a WHO study group", 2021, https://www.who.int/publications/i/item/9789240022720#.YKvZWGsvJ9U.twitter.

[xxvi] "Confronting Illicit Tobacco Trade - A Global Review of Country Experiences" (Washington, D.C: World Bank Group, 18 de janeiro de 2019), http://documents.worldbank.org/curated/en/677451548260528135/pdf/133959-REPL-PUBLIC-6-2-2019-19-59-24-WBGTobaccoIllicitTradeFINALvweb.pdf.

[xxvii] Tânia Cavalcante, "Como o registro de DEFS poderia impactar a Política Nacional de Controle do Tabaco no Brasil?" (Rio de Janeiro, RJ, 27 de agosto de 2019), http://portal.anvisa.gov.br/documents/10181/5548362/Apresenta%C3%A7%C3%A3o+CONICQ+Audi%C3%AAncia+P%C3%BAblica+n%C2%BA+09_2019.pdf/ead0d1ab-f76a-4277-a3fb-903fcda73ebc.

[xxviii] Brasil, Ministério da Saúde, *Plano de Ações Estratégicas para o Enfrentamento das Doenças Crônicas não Transmissíveis (DCNT) no Brasil 2011-2022* (Brasília, 2011), http://bvsms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/plano_acoes_enfrent_dcnt_2011.pdf.

[xxix] WHO, "WHO report on the global tobacco epidemic 2019: offer help to quit tobacco use", 2019, https://www.who.int/publications/i/item/9789241516204.

[xxx] Marcia Pinto et al., "Carga de doença atribuível ao uso do tabaco no brasil e potencial impacto do aumento de preços por meio de impostos. Documento técnico IECS n° 21." (Instituto de Efectividad Clínica y Sanitaria, Buenos Aires, Argentina, maio de 2017), www.iecs.org.ar/tabaco.

[xxxi] Palacios A, Bardach A, Casarini A, Rodríguez Cairoli F, Espinola N, Balan D, Perelli L, Augustovski F, Alcaraz A, Pichon-Riviere A, "Documento Técnico nº. 60. Instituto de Efectividad Clínica y Sanitaria (IECS)" (Instituto de Efectividad Clinica y Sanitaria, dezembro de 2020), https://www.iecs.org.ar/wp-content/uploads/Reporte-Metodolo%CC%81gico-2020.pdf.

[xxxii] A Palacios et al., "A importância de aumentar os impostos do tabaco na Brasil." (Instituto de Efetividade Clínica e Sanitária, dezembro de 2020), www.iecs.org.ar/tabaco.

[xxxiii] Brasil, Ministério da Saúde, *Plano de Ações Estratégicas para o Enfrentamento das Doenças Crônicas não Transmissíveis (DCNT) no Brasil 2011-2022*.

[xxxiv] Brasil, Ministério da Saúde, *Vigitel Brasil 2018 - Vigilância de fatores de risco e proteção para doenças crônicas por inquérito telefônico* (Editora MS, 2019), https://portalarquivos2.saude.gov.br/images/pdf/2019/julho/25/vigitel-brasil-2018.pdf.

[xxxv] Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística, *Pesquisa nacional de saúde 2013* (Rio de Janeiro, 2014), https://biblioteca.ibge.gov.br/index.php/biblioteca-catalogo?view=detalhes&id=291112.

[xxxvi] Francisco Inácio Bastos, "III Levantamento Nacional sobre o Uso de Drogas pela População Brasileira" (Fundação Oswaldo Cruz - Fiocruz, [s.d.]), https://www.arca.fiocruz.br/bitstream/icict/34614/5/Sum%c3%a1rio%20executivo%20III%20LNUD_Fiocruz.pdf.

[xxxvii] Universidade de Waterloo et al., "Relatório do Projeto ITC Brasil. Resultados das Ondas 1 a 3 da Pesquisa (2009-2016/17)", setembro de 2017, https://itcproject.org/findings/reports/itc-brazil-project-report-waves-1-to-3-2009-201617-sept-2017-portuguese/.

[xxxviii] Bastos, "III Levantamento Nacional sobre o Uso de Drogas pela População Brasileira".

[xxxix] Neilane Bertoni et al., "Electronic Cigarettes and Narghile Users in Brazil: Do They Differ from Cigarettes Smokers?", *Addictive Behaviors* 98 (novembro de 2019): 106007, https://doi.org/10.1016/j.addbeh.2019.05.031.
[xl] IBOPE Inteligência Pesquisa e Consultoria LTDA, "Pesquisa Panorama Brasil - E-cig 2018", 2018.

[xli] Neilane Bertoni e André Salém Szklo, "Dispositivos eletrônicos para fumar nas capitais brasileiras: prevalência, perfil de uso e implicações para a Política Nacional de Controle do Tabaco", *Cadernos de Saúde Pública* 37, nº 7 (2021): e00261920, https://doi.org/10.1590/0102-311x00261920.

[xlii] IBGE: Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística, "Pesquisa Nacional de Saúde 2019 - Módulo P - Tabagismo - Tabela 2.48.1", 2019, https://www.ibge.gov.br/estatisticas/sociais/saude/9160-pesquisa-nacional-de-saude.html?edicao=29270&t=resultados.

[xliii] A.S Szklo, "Monitoramento da Epidemia de Tabagismo no Brasil a partir dos dados da Pesquisa Nacional de Saúde do Escolar (PeNSE) 2019.", https://www.inca.gov.br/sites/ufu.sti.inca.local/files//media/document//parceirostabaco_setembro_pense2019_new_1.pdf.

[xliv] Barbara Davis, Monique Williams, e Prue Talbot, "IQOS: Evidence of Pyrolysis and Release of a Toxicant from Plastic", *Tobacco Control* 28, nº 1 (janeiro de 2019): 34–41, https://doi.org/10.1136/tobaccocontrol-2017-054104.

[xlv] Shuiqing Zheng et al., "Two Fatal Intoxications with Cyanohydrins", *Journal of Analytical Toxicology* 40, nº 5 (junho de 2016): 388–95, https://doi.org/10.1093/jat/bkw023.

[xlvi] Tariq A Bhat et al., "Acute Effects of Heated Tobacco Product (IQOS) Aerosol Inhalation on Lung Tissue Damage and Inflammatory Changes in the Lungs", *Nicotine & Tobacco Research*, 21 de dezembro de 2020, ntaa267, https://doi.org/10.1093/ntr/ntaa267.

[xlvii] Carol Wylie et al., "Exposures to E-cigarettes and Their Refills: Calls to Australian Poisons Information Centres, 2009–2016", *Medical Journal of Australia* 210, nº 3 (fevereiro de 2019): 126–126, https://doi.org/10.5694/mja2.12032.

[xlviii] Phillip Byrne, Inquest into the death of Baby J, No. COR 2018 2773 ([s.d.]).

[xlix] Maenia Scarpino et al., "Severe Neurological Nicotine Intoxication by E-cigarette Liquids: Systematic Literature Review", *Acta Neurologica Scandinavica* 143, nº 2 (fevereiro de 2021): 121–30, https://doi.org/10.1111/ane.13338.

[l] World Health Organization, "Partial guidelines for implementation of Articles 9 and 10" (World Health Organization, 2012), https://www.who.int/fctc/treaty_instruments/guidelines_articles_9_10_2017_english.pdf?ua=1.

[li] Shu-Hong Zhu et al., "Four Hundred and Sixty Brands of E-Cigarettes and Counting: Implications for Product Regulation", *Tobacco Control* 23, nº suppl 3 (julho de 2014): iii3–9, https://doi.org/10.1136/tobaccocontrol-2014-051670.

[lii] Erna J Z Krüsemann et al., "An E-Liquid Flavor Wheel: A Shared Vocabulary Based on Systematically Reviewing E-Liquid Flavor Classifications in Literature", *Nicotine & Tobacco Research* 21, nº 10 (19 de setembro de 2019): 1310–19, https://doi.org/10.1093/ntr/nty101.

[liii] Krüsemann et al.

[liv] Romijnders et al., "E-Liquid Flavor Preferences and Individual Factors Related to Vaping: A Survey among Dutch Never-Users, Smokers, Dual Users, and Exclusive Vapers", *International Journal of Environmental Research and Public Health* 16, nº 23 (22 de novembro de 2019): 4661, https://doi.org/10.3390/ijerph16234661.

[lv] Anne Havermans et al., "Nearly 20 000 E-Liquids and 250 Unique Flavour Descriptions: An Overview of the Dutch Market Based on Information from Manufacturers", *Tobacco Control* 30, nº 1 (janeiro de 2021): 20, https://doi.org/10.1136/tobaccocontrol-2019-055303.

[lvi] Erna J Z Krüsemann et al., "Comprehensive Overview of Common E-Liquid Ingredients and How They Can Be Used to Predict an e-Liquid's Flavour Category", *Tobacco Control* 30, nº 2 (março de 2021): 185–91, https://doi.org/10.1136/tobaccocontrol-2019-055447.

[lvii] Amelia Taylor, Keeley Dunn, e Sophie Turfus, "A Review of Nicotine-containing Electronic Cigarettes—Trends in Use, Effects, Contents, Labelling Accuracy and Detection Methods", *Drug Testing and Analysis* 13, nº 2 (fevereiro de 2021): 242–60, https://doi.org/10.1002/dta.2998.

[lviii] Jessica L. Barrington-Trimis et al., "E-Cigarette Use and Subsequent Smoking Frequency Among Adolescents", *Pediatrics* 142, nº 6 (dezembro de 2018): e20180486, https://doi.org/10.1542/peds.2018-0486.

[lix] Grace Kong et al., "Longitudinal Associations between Use and Co-Use of Cigars and Cigarettes: A Pooled Analysis of Three Adolescent Cohorts", *Drug and Alcohol Dependence* 201 (agosto de 2019): 45–48, https://doi.org/10.1016/j.drugalcdep.2019.03.022.

[lx] Julia Cen Chen-Sankey, Grace Kong, e Kelvin Choi, "Perceived Ease of Flavored E-Cigarette Use and e-Cigarette Use Progression among Youth Never Tobacco Users", org. Rachel N. Cassidy, *PLOS ONE* 14, nº 2 (27 de fevereiro de 2019): e0212353, https://doi.org/10.1371/journal.pone.0212353.

[lxi] Karma McKelvey et al., "Heated Tobacco Products Likely Appeal to Adolescents and Young Adults", *Tobacco Control* 27, nº Suppl 1 (novembro de 2018): s41–47, https://doi.org/10.1136/tobaccocontrol-2018-054596.

[lxii] Michelle I. Jongenelis et al., "E-Cigarette Use Is Associated with Susceptibility to Tobacco Use among Australian Young Adults", *International Journal of Drug Policy* 74 (dezembro de 2019): 266–73, https://doi.org/10.1016/j.drugpo.2019.06.017.

[lxiii] Samir Soneji et al., "Association Between Initial Use of E-Cigarettes and Subsequent Cigarette Smoking Among Adolescents and Young Adults: A Systematic Review and Meta-Analysis", *JAMA Pediatrics* 171, nº 8 (1º de agosto de 2017): 788, https://doi.org/10.1001/jamapediatrics.2017.1488.

[lxiv] Barufaldi, L.A, Guerra, R.L, Albuquerque, R.C.R, Nascimento, A, Chança, R.D, Souza, M.C, Almeida, L.M., "Risco de iniciação ao tabagismo com o uso de cigarros eletrônicos: revisão sistemática e meta-análise." (Cien Saude Colet [periódico na internet], outubro de 2020), http://www.cienciaesaudecoletiva.com.br/artigos/risco-de-iniciacao-ao-tabagismo-com-o-uso-de-cigarros-eletronicos-revisao-sistematica-e-metaanalise/17801?id=17801.

[lxv] McNeill, A. et al., "Vaping in England: an evidence update including vaping for smoking cessation, February 2021: a report commissioned by Public Health England", fevereiro de 2021, https://assets.publishing.service.gov.uk/government/uploads/system/uploads/attachment_data/file/962221/Vaping_in_England_evidence_update_February_2021.pdf.

[lxvi] Yusuke Matsuyama e Takahiro Tabuchi, "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", *Tobacco Control*, 6 de janeiro de 2021, tobaccocontrol-2020-056168, https://doi.org/10.1136/tobaccocontrol-2020-056168.

[lxvii] Elizabeth C Hair et al., "Examining Perceptions about IQOS Heated Tobacco Product: Consumer Studies in Japan and Switzerland", *Tobacco Control* 27, nº Suppl 1 (novembro de 2018): s70–73, https://doi.org/10.1136/tobaccocontrol-2018-054322.

[lxviii] Laura Barufaldi et al., "Risk of smoking relapse with the use of electronic cigarettes: A systematic review with meta-analysis of longitudinal studies", *Tobacco Prevention & Cessation* 7, nº April (26 de abril de 2021): 1–10, https://doi.org/10.18332/tpc/132964.

[lxix] Richard A. Miech et al., "Trends in Reported Marijuana Vaping Among US Adolescents, 2017-2019", *JAMA* 323, nº 5 (4 de fevereiro de 2020): 2017–19, https://doi.org/10.1001/jama.2019.20185.

[lxx] Miech, R. A et al., "Monitoring the Future national survey results on drug use, 1975–2018: Volume I, Secondary school students" (Ann Arbor: Institute for Social Research, The University of Michigan, 2019), http://monitoringthefuture.org/pubs.html#monographs.

[lxxi] Paula Lozano et al., "A Longitudinal Study of Electronic Cigarette Use and Onset of Conventional Cigarette Smoking and Marijuana Use among Mexican Adolescents", *Drug and Alcohol Dependence* 180 (novembro de 2017): 427–30, https://doi.org/10.1016/j.drugalcdep.2017.09.001.

[lxxii] Jennifer B. Unger, Daniel W. Soto, e Adam Leventhal, "E-cigarette use and subsequent cigarette and marijuana use among Hispanic young adults" (Drug Alcohol Depend, 2016), https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7453602/.

[lxxiii] David Hammond et al., "Indicators of Dependence and Efforts to Quit Vaping and Smoking among Youth in Canada, England and the USA", *Tobacco Control*, 1º de fevereiro de 2021, tobaccocontrol-2020-056269, https://doi.org/10.1136/tobaccocontrol-2020-056269.

[lxxiv] McNeill, A. et al., "Vaping in England: an evidence update including vaping for smoking cessation, February 2021: a report commissioned by Public Health England".

[lxxv] Arit M Harvanko et al., "Characterization of Nicotine Salts in 23 Electronic Cigarette Refill Liquids", *Nicotine & Tobacco Research* 22, nº 7 (12 de junho de 2020): 1239–43, https://doi.org/10.1093/ntr/ntz232.

[lxxvi] Harvanko et al.

[lxxvii] Arunava Ghosh et al., "Cellular Effects of Nicotine Salt-containing E-liquids", *Journal of Applied Toxicology* 41, nº 3 (março de 2021): 493–505, https://doi.org/10.1002/jat.4060.

[lxxviii] Fenge Ni, Tatsuya Ogura, e Weihong Lin, "Electronic Cigarette Liquid Constituents Induce Nasal and Tracheal Sensory Irritation in Mice in Regionally Dependent Fashion", *Nicotine & Tobacco Research* 22, nº Supplement_1 (15 de dezembro de 2020): S35–44, https://doi.org/10.1093/ntr/ntaa174.

[lxxix] MD Bethesda, "Risks Associated with Smoking Cigarettes with Low Machine-Measured Yields of Tar and Nicotine. Tobacco Control Monograph No. 13" (U.S. DEPARTMENT OF HEALTH AND HUMAN SERVICES Public Health Service National Institutes of Health National Cancer Institute, outubro de 2001), https://cancercontrol.cancer.gov/brp/tcrb/monographs/monograph-13.

[lxxx] Janine K. Cataldo e Ruth E. Malone, "False Promises: The Tobacco Industry, 'Low Tar' Cigarettes, and Older Smokers", *Journal of the American Geriatrics Society* 56, nº 9 (1º de setembro de 2008): 1716–23, https://doi.org/10.1111/j.1532-5415.2008.01850.x.

[lxxxi] Cataldo e Malone.

[lxxxii] Cataldo e Malone.

[lxxxiii] Tobacco Control Legal Consortium, "O veredicto final: Trechos do processo Estados Unidos x Philip Morris", trad. Aliança de Controle do Tabagismo – ACTbr (Tobacco Control Legal Consortium, 2008), http://www.actbr.org.br/pdfs/capitulos-sentenca.pdf.

[lxxxiv] L Kozlowski e R O'Connor, "Cigarette filter ventilation is a defective design because of misleading taste, bigger puffs, and blocked vents", *Tobacco Control* 11, nº Suppl 1 (março de 2002): i40–50, https://doi.org/10.1136/tc.11.suppl_1.i40.

[lxxxv] Kozlowski e O'Connor.

[lxxxvi] L. T. Kozlowski e R. J. O'Connor, "Official Cigarette Tar Tests Are Misleading: Use a Two-Stage, Compensating Test", *Lancet (London, England)* 355, nº 9221 (17 de junho de 2000): 2159–61, https://doi.org/10.1016/S0140-6736(00)02390-4.

[lxxxvii] R. D. Hurt e C. R. Robertson, "Prying Open the Door to the Tobacco Industry's Secrets about Nicotine: The Minnesota Tobacco Trial", *JAMA* 280, nº 13 (7 de outubro de 1998): 1173–81.

[lxxxviii] Martin Jarvis e Clive Bates, *Why Low Tar Cigarettes Don't Work and How the Tobacco Industry Has Fooled the Smoking Public.*, 1a ed (London: Action on Smoking and Health - ASH, 1999), http://ash.org.uk/information-and-resources/tobacco-industry-information-and-resources/low-tar-cigarettes/.

[lxxxix] Kozlowski e O'Connor, "Cigarette filter ventilation is a defective design because of misleading taste, bigger puffs, and blocked vents"; Kozlowski e O'Connor, "Official Cigarette Tar Tests Are Misleading"; Hurt e Robertson, "Prying Open the Door to the Tobacco Industry's Secrets about Nicotine"; Martin Jarvis e Clive Bates, *Why Low Tar Cigarettes Don't Work and How the Tobacco Industry Has Fooled the Smoking Public.*

[xc] Kozlowski e O'Connor, "Official Cigarette Tar Tests Are Misleading".

[xci] Hurt e Robertson, "Prying Open the Door to the Tobacco Industry's Secrets about Nicotine".

[xcii] Martin Jarvis e Clive Bates, *Why Low Tar Cigarettes Don't Work and How the Tobacco Industry Has Fooled the Smoking Public.*

[xciii] Kozlowski e O'Connor, "Cigarette filter ventilation is a defective design because of misleading taste, bigger puffs, and blocked vents".

[xciv] Kozlowski e O'Connor; Kozlowski e O'Connor, "Official Cigarette Tar Tests Are Misleading"; Hurt e Robertson, "Prying Open the Door to the Tobacco Industry's Secrets about Nicotine"; Martin Jarvis e Clive Bates, *Why Low Tar Cigarettes Don't Work and How the Tobacco Industry Has Fooled the Smoking Public.*

[xcv] Kozlowski e O'Connor, "Official Cigarette Tar Tests Are Misleading".

[xcvi] Hurt e Robertson, "Prying Open the Door to the Tobacco Industry's Secrets about Nicotine".

[xcvii] Martin Jarvis e Clive Bates, *Why Low Tar Cigarettes Don't Work and How the Tobacco Industry Has Fooled the Smoking Public.*

[xcviii] Martin Jarvis e Clive Bates.

[xcix] Martin Jarvis e Clive Bates.

[c] Bethesda, "Risks Associated with Smoking Cigarettes with Low Machine-Measured Yields of Tar and Nicotine. Tobacco Control Monograph No. 13".

[ci] Bethesda.

[cii] Samir S. Soneji et al., "Quantifying Population-Level Health Benefits and Harms of e-Cigarette Use in the United States", org. Mark Allen Pershouse, *PLOS ONE* 13, nº 3 (14 de março de 2018): e0193328, https://doi.org/10.1371/journal.pone.0193328.

[ciii] Xiaoqiu Liu et al., "Electronic Cigarettes in Italy: A Tool for Harm Reduction or a Gateway to Smoking Tobacco?", *Tobacco Control*, 18 de janeiro de 2019, tobaccocontrol-2018-054726, https://doi.org/10.1136/tobaccocontrol-2018-054726.

[civ] Universidade de Waterloo et al., "Relatório do Projeto ITC Brasil. Resultados das Ondas 1 a 3 da Pesquisa (2009-2016/17)", setembro de 2017, https://itcproject.org/findings/reports/itc-brazil-project-report-waves-1-to-3-2009-201617-sept-2017-portuguese/.

[cv] Universidade de Waterloo et al.

[cvi] Universidade de Waterloo et al.

[cvii] Jackler RK et al., "Global Marketing of IQOS The Philip Morris Campaign to Popularize 'Heat Not Burn' Tobacco." (Stanford Research into the Impact of Tobacco Advertising, 21 de fevereiro de 2020), http://tobacco.stanford.edu/iqosanalysis.

[cviii] Kosuke Kiyohara e Takahiro Tabuchi, "Use of Heated Tobacco Products in Smoke-Free Locations in Japan: The JASTIS 2019 Study", *Tobacco Control*, 16 de novembro de 2020, tobaccocontrol-2020-055951, https://doi.org/10.1136/tobaccocontrol-2020-055951.

[cix] Yanakawee Siripongvutikorn, Takahiro Tabuchi, e Sumiyo Okawa, "Workplace Smoke-Free Policies That Allow Heated Tobacco Products and Electronic Cigarettes Use Are Associated with Use of Both These Products and Conventional Tobacco Smoking: The 2018 JASTIS Study", *Tobacco Control* 30, nº 2 (março de 2021): 147–54, https://doi.org/10.1136/tobaccocontrol-2019-055465.

[cx] Committee on the Review of the Health Effects of Electronic Nicotine Delivery Systems et al., *Public Health Consequences of E-Cigarettes*, org. Kathleen Stratton, Leslie Y. Kwan, e David L. Eaton (Washington, D.C.: National Academies Press, 2018), https://doi.org/10.17226/24952.

[cxi] Emine Bircan et al., "Electronic cigarette use and its association with asthma,chronic obstructive pulmonary disease (COPD) and asthma-COPD overlap syndrome among never cigarette smokers", *Tobacco Induced Diseases* 19, nº April (8 de abril de 2021): 1–9, https://doi.org/10.18332/tid/132833.

[cxii] Thomas A. Wills et al., "E-Cigarette Use and Respiratory Disorders: An Integrative Review of Converging Evidence from Epidemiological and Laboratory Studies", *European Respiratory Journal* 57, nº 1 (janeiro de 2021): 1901815, https://doi.org/10.1183/13993003.01815-2019.

[cxiii] Dara Bracken-Clarke et al., "Vaping and Lung Cancer – A Review of Current Data and Recommendations", *Lung Cancer* 153 (março de 2021): 11–20, https://doi.org/10.1016/j.lungcan.2020.12.030.

[cxiv] Centers for Disease Control and Prevention (CDC), "Outbreak of Lung Injury Associated with the Use of E-Cigarette, or Vaping, Products", 25 de fevereiro de 2020, https://www.cdc.gov/tobacco/basic_information/e-cigarettes/severe-lung-disease.html.

[cxv] Christina Armatas, Amy Heinzerling, e Jason A. Wilken, "*Notes from the Field* : E-cigarette, or Vaping, Product Use–Associated Lung Injury Cases During the COVID-19 Response — California, 2020", *MMWR. Morbidity and Mortality Weekly Report* 69, nº 25 (26 de junho de 2020): 801–2, https://doi.org/10.15585/mmwr.mm6925a5.

[cxvi] Masayuki Itoh et al., "Lung Injury Associated with Electronic Cigarettes Inhalation Diagnosed by Transbronchial Lung Biopsy", *Respirology Case Reports* 6, nº 1 (janeiro de 2018): e00282, https://doi.org/10.1002/rcr2.282.

[cxvii] Darsana Viswam et al., "Respiratory Failure Caused by Lipoid Pneumonia from Vaping E-Cigarettes", *BMJ Case Reports* 2018 (6 de julho de 2018), https://doi.org/10.1136/bcr-2018-224350.

[cxviii] Jeffrey E Gotts et al., "What Are the Respiratory Effects of E-Cigarettes?", *BMJ*, 30 de setembro de 2019, l5275, https://doi.org/10.1136/bmj.l5275.

[cxix] Takahiro Kamada, Yosuke Yamashita, e Hiromi Tomioka, "Acute Eosinophilic Pneumonia Following Heat-Not-Burn Cigarette Smoking", *Respirology Case Reports* 4, nº 6 (novembro de 2016): e00190, https://doi.org/10.1002/rcr2.190.

[cxx] Toshiyuki Aokage et al., "Heat-Not-Burn Cigarettes Induce Fulminant Acute Eosinophilic Pneumonia Requiring Extracorporeal Membrane Oxygenation", *Respiratory Medicine Case Reports* 26 (2019): 87–90, https://doi.org/10.1016/j.rmcr.2018.12.002.

[cxxi] Tomoko Tajiri et al., "Acute Eosinophilic Pneumonia Induced by Switching from Conventional Cigarette Smoking to Heated Tobacco Product Smoking", *Internal Medicine (Tokyo, Japan)* 59, nº 22 (15 de novembro de 2020): 2911–14, https://doi.org/10.2169/internalmedicine.4746-20.

[cxxii] Toufic Chaaban, "Acute eosinophilic pneumonia associated with non-cigarette smoking products: a systematic review" (Ohio State University Wexner Medical Center, 15 de janeiro de 2020), https://journals.viamedica.pl/advances_in_respiratory_medicine/article/view/ARM.2020.0088/50754.

[cxxiii] Shivani Mathur Gaiha, Jing Cheng, e Bonnie Halpern-Felsher, "Association Between Youth Smoking, Electronic Cigarette Use, and COVID-19", *Journal of Adolescent Health* 67, nº 4 (outubro de 2020): 519–23, https://doi.org/10.1016/j.jadohealth.2020.07.002.

[cxxiv] Gagandeep Kaur, Giuseppe Lungarella, e Irfan Rahman, "SARS-CoV-2 COVID-19 Susceptibility and Lung Inflammatory Storm by Smoking and Vaping", *Journal of Inflammation* 17, nº 1 (dezembro de 2020): 21, https://doi.org/10.1186/s12950-020-00250-8.

[cxxv] Sabrina Rahman Archie e Luca Cucullo, "Cerebrovascular and Neurological Dysfunction under the Threat of COVID-19: Is There a Comorbid Role for Smoking and Vaping?", *International Journal of Molecular Sciences* 21, nº 11 (30 de maio de 2020): 3916, https://doi.org/10.3390/ijms21113916.

[cxxvi] Kielan Darcy McAlinden et al., "COVID-19 and Vaping: Risk for Increased Susceptibility to SARS-CoV-2 Infection?", *European Respiratory Journal* 56, nº 1 (julho de 2020): 19, https://doi.org/10.1183/13993003.01645-2020.

[cxxvii] Dongmei Li et al., "The Association between Statewide Vaping Prevalence and COVID-19", *Preventive Medicine Reports* 20 (dezembro de 2020): 101254, https://doi.org/10.1016/j.pmedr.2020.101254.

[cxxviii] "Heated tobacco products (HTPs) market monitoring information sheet".

[cxxix] WHO, "WHO report on the global tobacco epidemic 2019: offer help to quit tobacco use".

[cxxx] U.S. Department of Health and Human Services, "Smoking Cessation. A Report of the Surgeon General" (Atlanta, GA: U.S. Department of Health and Human Services, Centers for Disease Control and Prevention, National Center for Chronic Disease Prevention and Health Promotion, Office on Smoking and Health, 2020), https://www.hhs.gov/sites/default/files/2020-cessation-sgr-full-report.pdf.

[cxxxi] Giuseppe Gorini et al., "Electronic Cigarette Use as an Aid to Quit Smoking in the Representative Italian Population PASSI Survey", *Preventive Medicine* 102 (setembro de 2017): 1–5, https://doi.org/10.1016/j.ypmed.2017.06.029.

[cxxxii] John P. Pierce et al., "Role of E-Cigarettes and Pharmacotherapy during Attempts to Quit Cigarette Smoking: The PATH Study 2013-16", org. Jesse T. Kaye, *PLOS ONE* 15, nº 9 (2 de setembro de 2020): e0237938, https://doi.org/10.1371/journal.pone.0237938.

[cxxxiii] Laura Augusta Barufaldi et al., "Cigarros eletrônicos e implicações para iniciação, recaída e cessação do tabagismo convencional: três revisões sistemáticas com metanálise", em *Anais Online do "Health Technology Research in Brazil: Challenges for the New Decade"* (ANAIS ONLINE DO "HEALTH TECHNOLOGY RESEARCH IN BRAZIL: CHALLENGES FOR THE NEW DECADE", Galoa, 2021), https://doi.org/10.17648/htbr-2021-125061.

[cxxxiv] Tzu Tsun Luk et al., "Association of Heated Tobacco Product Use with Smoking Cessation in Chinese Cigarette Smokers in Hong Kong: A Prospective Study", *Tobacco Control*, 10 de setembro de 2020, tobaccocontrol-2020-055857, https://doi.org/10.1136/tobaccocontrol-2020-055857.

[cxxxv] "Lei nº 12.401, de 28 de Abril de 2011", 2011, 401, http://www.planalto.gov.br/ccivil_03/_ato2011-2014/2011/lei/l12401.htm.

[cxxxvi] "Portaria Conjunta SCTIE/SAES/MS nº 10" (Ministério da Saúde, 16 de abril de 2020), https://www.in.gov.br/en/web/dou/-/portaria-conjunta-n-10-de-16-de-abril-de-2020-253756566.

[cxxxvii] Jinyoung Kim et al., "Awareness, Experience and Prevalence of Heated Tobacco Product, IQOS, among Young Korean Adults", *Tobacco Control* 27, nº Suppl 1 (novembro de 2018): s74–77, https://doi.org/10.1136/tobaccocontrol-2018-054390.

[cxxxviii] Heewon Kang e Sung-il Cho, "Heated Tobacco Product Use among Korean Adolescents", *Tobacco Control*, 4 de junho de 2019, tobaccocontrol-2019-054949, https://doi.org/10.1136/tobaccocontrol-2019-054949.

[cxxxix] Takahiro Tabuchi et al., "Heat-Not-Burn Tobacco Product Use in Japan: Its Prevalence, Predictors and Perceived Symptoms from Exposure to Secondhand Heat-Not-Burn Tobacco Aerosol", *Tobacco Control* 27, nº e1 (julho de 2018): e25–33, https://doi.org/10.1136/tobaccocontrol-2017-053947.

[cxl] Jackler RK et al., "Global Marketing of IQOS The Philip Morris Campaign to Popularize 'Heat Not Burn' Tobacco."

[cxli] Jun Hyun Hwang, Dong Hee Ryu, e Soon-Woo Park, "Heated Tobacco Products: Cigarette Complements, Not Substitutes", *Drug and Alcohol Dependence* 204 (novembro de 2019): 107576, https://doi.org/10.1016/j.drugalcdep.2019.107576.

[cxlii] Lindsay Robertson et al., "Dual Use of Electronic Nicotine Delivery Systems (ENDS) and Smoked Tobacco: A Qualitative Analysis", *Tobacco Control* 28, nº 1 (janeiro de 2019): 13–19, https://doi.org/10.1136/tobaccocontrol-2017-054070.

[cxliii] Alana Oakly e Greg Martin, "Dual Use of Electronic Cigarettes and Tobacco in New Zealand from a Nationally Representative Sample", *Australian and New Zealand Journal of Public Health* 43, nº 2 (abril de 2019): 103–7, https://doi.org/10.1111/1753-6405.12871.

[cxliv] Seo Young Kang, Sungkyu Lee, e Hong-Jun Cho, "Prevalence and Predictors of Heated Tobacco Product Use and Its Relationship with Attempts to Quit Cigarette Smoking among Korean Adolescents", *Tobacco Control* 30, nº 2 (março de 2021): 192–98, https://doi.org/10.1136/tobaccocontrol-2019-055114.

[cxlv] Tabuchi et al., "Heat-Not-Burn Tobacco Product Use in Japan".

[cxlvi] Edward Sutanto et al., "Prevalence, Use Behaviors, and Preferences among Users of Heated Tobacco Products: Findings from the 2018 ITC Japan Survey", *International Journal of Environmental Research and Public Health* 16, nº 23 (21 de novembro de 2019): 4630, https://doi.org/10.3390/ijerph16234630.

[cxlvii] McNeill, A. et al., "Vaping in England: an evidence update including vaping for smoking cessation, February 2021: a report commissioned by Public Health England".

[cxlviii] Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística, org., *Pesquisa nacional de saúde, 2013: percepção do estado de saúde, estilos de vida e doenças crônicas: Brasil, grandes regiões e unidades da Federação* (Rio de Janeiro: Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística - IBGE, 2014).

[cxlix] BRASIL, "Lei nº 9.294, de 15 de julho de 1996. Dispõe sobre as restrições ao uso e à propaganda de produtos fumígeros, bebidas alcoólicas, medicamentos, terapias e defensivos agrícolas, nos termos do § 4° do art. 220 da Constituição Federal." (1996), http://www.planalto.gov.br/ccivil_03/leis/L9294.htm.

[cl] André Salem Szklo et al., "Interferência da Indústria do Tabaco no Brasil: a Necessidade do Ajuste de Contas", *Revista Brasileira de Cancerologia* 66, nº 2 (28 de maio de 2020), https://doi.org/10.32635/2176-9745.RBC.2020v66n2.878.

[cli] Robert K Jackler e et.al, "JUUL Advertising Over its First Three Years on the Market" (Stanford Research into the Impact of Tobacco Advertising, 31 de janeiro de 2019), https://tobacco-img.stanford.edu/wp-content/uploads/2021/07/21231836/JUUL_Marketing_Stanford.pdf.

[clii] McNeill, A. et al., "Vaping in England: an evidence update including vaping for smoking cessation, February 2021: a report commissioned by Public Health England".

[cliii] Agência Nacional de Vigilância Sanitária, "Resolução de Diretoria Colegiada - RDC nº 15, de 17 de janeiro de 2003. Regulamenta disposições dadas pela Lei n.º 9.294 de 15 de julho de 1996, quanto à propaganda e pontos de venda e proíbe a venda de produtos fumígenos pela internet." (2018), http://portal.anvisa.gov.br/documents/10181/2718376/RDC_15_2003_COMP.pdf/58b53781-6386-4e1f-b9c3-51dc24e6c33a.

[cliv] World Health Organization, "WHO Statement on Philip Morris funded Foundation for a Smoke-Free World", 28 de setembro de 2017, https://www.who.int/news/item/28-09-2017-who-statement-on-philip-morris-funded-foundation-for-a-smoke-free-world.

[clv] Divya Ramamurthi, Cindy Chau, e Robert K Jackler, "Exploitation of the COVID-19 Pandemic by e-Cigarette Marketers", *Tobacco Control*, 27 de agosto de 2020, tobaccocontrol-2020-055855, https://doi.org/10.1136/tobaccocontrol-2020-055855.

[clvi] Mikołaj Kamiński, Agnieszka Muth, e Paweł Bogdański, "Smoking, Vaping, and Tobacco Industry During COVID-19 Pandemic: Twitter Data Analysis", *Cyberpsychology, Behavior, and Social Networking* 23, nº 12 (1º de dezembro de 2020): 811–17, https://doi.org/10.1089/cyber.2020.0384.

[clvii] Wang et al., "Electronic cigarette use in China".

[clviii] Jackler RK et al., "Global Marketing of IQOS The Philip Morris Campaign to Popularize 'Heat Not Burn' Tobacco."

[clix] Tabuchi et al., "Heat-Not-Burn Tobacco Product Use in Japan".

[clx] Anuja Majmundar et al., "Exposure to E-Cigarette Product Placement in Music Videos Is Associated With Vaping Among Young Adults", *Health Education & Behavior*, 6 de abril de 2021, 109019812110038, https://doi.org/10.1177/10901981211003867.

[clxi] Laura Bach, "JUUL and Youth: Rising E-Cigarette Popularity" (Tobacco Free Kids, 8 de junho de 2021), https://www.tobaccofreekids.org/assets/factsheets/0394.pdf.

[clxii] André Salem Szklo e Tânia Maria Cavalcante, "Noncompliance with the law prohibiting the sale of cigarettes to minors in Brazil: an inconvenient truth", *Jornal Brasileiro de Pneumologia* 44, nº 5 (outubro de 2018): 398–404, https://doi.org/10.1590/s1806-37562017000000359.

[clxiii] Rebecca S. Williams, Jason Derrick, e Kurt M. Ribisl, "Electronic Cigarette Sales to Minors via the Internet", *JAMA Pediatrics* 169, nº 3 (2 de março de 2015): e1563, https://doi.org/10.1001/jamapediatrics.2015.63.

[clxiv] Reuters, "Exclusive: Philip Morris suspends social media campaign after Reuters exposes young 'influencers'", 10 de maio de 2019, https://www.reuters.com/article/us-philipmorris-ecigs-instagram-exclusiv-idUSKCN1SH02K.

[clxv] Campaign for Tobacco-Free Kids, at al, "Organizations's Letter to Facebook, Instagram, Snapchat and Twitter against advertising of tobacco products", 17 de maio de 2019, https://www.tobaccofreekids.org/assets/content/press_office/2019/2019_05_21_social*marketing*.pdf.

[clxvi] Lauren Czaplicki et al., "Characterising JUUL-Related Posts on Instagram", *Tobacco Control*, 2 de julho de 2019, tobaccocontrol-2018-054824, https://doi.org/10.1136/tobaccocontrol-2018-054824.

[clxvii] FCTC, "Guidelines for implementation of Article 5.3 of the WHO Framework Convention on Tobacco Control", novembro de 2008, https://www.who.int/fctc/guidelines/adopted/article_5_3/en/.

[clxviii] Tania Cavalcante (Organizadora), "Diretrizes para implementação do artigo 5.3 da Convenção-Quadro da Organização Mundial da Saúde para o Controle do tabaco" (INCA, 2016), https://www.inca.gov.br/sites/ufu.sti.inca.local/files//media/document//diretrizes-para-implementacao-do-artigo-5.3.pdf.

[clxix] OECD, "Recommendation of the Council on Principles for Transparency and Integrity in Lobbying", 2010, https://legalinstruments.oecd.org/en/instruments/OECD-LEGAL-0379.

[clxx] OECD, "Lobbying in the 21st Century", 2021, https://www.oecd.org/corruption-integrity/reports/lobbying-in-the-21st-century-c6d8eff8-en.html.

[clxxi] E.R Galvão, *Fundamentos de relações governamentais*, 1ª edição (Brasília: Clube de Autores, 2016).

[clxxii] FCTC, "Guidelines for implementation of Article 5.3 of the WHO Framework Convention on Tobacco Control".

[clxxiii] World Health Organization, WHO Tobacco Free Initiative, e Conference of the Parties to the WHO Framework Convention on Tobacco Control, *Tobacco Industry Interference with Tobacco Control* (Geneva: World Health Organization, 2008), https://apps.who.int/iris/handle/10665/83128.

[clxxiv] M. S Givel, "Tobacco lobby political influence on US state legislatures in the 1990s", *Tobacco Control* 10, nº 2 (1º de junho de 2001): 124–34, https://doi.org/10.1136/tc.10.2.124.

[clxxv] Łukasz Balwicki et al., "Tobacco Industry Interference with Tobacco Control Policies in Poland: Legal Aspects and Industry Practices", *Tobacco Control* 25, nº 5 (2016): 521–26, https://doi.org/10.1136/tobaccocontrol-2015-052582.

[clxxvi] (SEATCA), "Today's teens, tomorrow's customers: Baiting youths with new tobacco products to create a new generation of addicts".

[clxxvii] Philip Morris International, "10 year Corporate Affairs Objective and Strategies", 2014, Industry Documents Library, https://www.industrydocuments.ucsf.edu/docs/flpp0230.

[clxxviii] U.S. Food & Drug Administration, "MODIFIED RISK GRANTED ORDERS-- EXPOSURE MODIFICATION", 7 de julho de 2020, https://www.fda.gov/media/139797/download.

[clxxix] (SEATCA), “Today’s teens, tomorrow’s customers: Baiting youths with new tobacco products to create a new generation of addicts”.

[clxxx] Mary Assunta, “Global Tobacco Industry Interference Index 2020” (Global Center for Good Governance in Tobacco Control (GGTC), 2020), https://seatca.org/dmdocuments/GlobalTIIIndex2020_Report.pdf.

[clxxxi] BRASIL, “Lei nº 9.782, de 26 de Janeiro de 1999.”, § 1 (1999), http://www2.camara.leg.br/legin/fed/lei/1999/lei-9782-26-janeiro-1999-344896-norma-pl.html.

[clxxxii] “Convenção-Quadro para o Controle do Tabaco”, [s.d.], http://portal.anvisa.gov.br/documents/106510/106609/Conven%25C3%25A7%25C3%25A3o%2BQuadro-Texto%2BPublicado_Portugu%25C3%25AAs.pdf/884b7260-fa9f-439d-a7a0-e28e0936726b.

[clxxxiii] Instituto Nacional de Câncer José Alencar Gomes da Silva – INCA, “Alerta sobre os Riscos dos Dispositivos Eletrônicos para Fumar (também conhecidos como cigarros eletrônicos)”, dezembro de 2019, https://www.inca.gov.br/sites/ufu.sti.inca.local/files//media/document//nota_tecnica_inca_defs.pdf.

[clxxxiv] INCA, “Manifesto em Apoio à RDC 46/2009 – Proibição dos Cigarros Eletrônicos e Aquecidos no Brasil”, 2019, https://www.inca.gov.br/publicacoes/notas-tecnicas/manifesto-em-apoio-rdc-46-2009-proibicao-dos-cigarros-eletronicos-e.

[clxxxv] Associação Médica Brasileira (AMB), “Alerta da AMB sobre o uso de dispositivos eletrônicos para entrega da nicotina: cigarro eletrônico e cigarro aquecido.”, 6 de junho de 2017, https://amb.org.br/noticias/amb/alerta-da-amb-sobre-o-uso-de-dispositivos-eletronicos-para-entrega-da-nicotina-cigarro-eletronico-e-cigarro-aquecido/.

[clxxxvi] Associação Médica Brasileira (AMB), “Posição da AMB quanto aos dispositivos eletrônicos para entrega de nicotina (cigarros eletrônicos e cigarros aquecidos), ref. Resolução RDC 46/2009, da Anvisa”, 10 de julho de 2017, SEI 25351.942650/2018-11, http://antigo.anvisa.gov.br/documents/219201/2782895/28.07.2017+Carta+-+AMB++-++Cigarros+Eletr%C3%B4nicos.pdf/eef5af78-5d90-4502-908c-b37b4355dccc.

[clxxxvii] International Union Against Tuberculosis and Lung Disease, “Quando as proibições são eficazes”, 2020, https://www.theunion.org/what-we-do/publications/technical/portuguese/TheUnion_TobaccoControl_E-CigPaper_Portugese_03.pdf.

[clxxxviii] FCTC, “The Convention Secretariat calls Parties to remain vigilant towards novel and emerging nicotine and tobacco products”, 13 de setembro de 2019, https://www.who.int/fctc/mediacentre/news/2019/remain-vigilant-towards-novel-new-nicotine-tobacco-products/en/.

[clxxxix] FCTC.

[cxc] ANMAT, “Disposición n. 3226” (2011), http://www.anmat.gov.ar/boletin_anmat/mayo_2011/Dispo_3226-11.pdf.

[cxci] Ministerio de Justicia y Derechos Humanos - Presidencia de la Nación, “Regulación de la publicidad, promoción y consumo de los productos elaborados con tabaco.”, Pub. L. No. Ley 26.687 (2011), http://servicios.infoleg.gob.ar/infolegInternet/anexos/180000-184999/183207/norma.htm.

[cxcii] Australian Government - Department of Health - Therapeutic Goods Administration (TGA), “Final decisions and reasons for decisionsby delegates of the Secretary to the Department of Health”, 23 de março de 2017, https://www.tga.gov.au/sites/default/files/scheduling-delegates-final-decisions-23-march-2017.pdf.

[cxciii] Australian Government - Department of Health, “Policy and regulatory approach to electronic cigarettes (e-cigarettes) in Australia”, 28 de novembro de 2019, https://www.health.gov.au/sites/default/files/documents/2019/12/policy-and-regulatory-approach-to-electronic-cigarettes-e-cigarettes-in-australia-principles-that-underpin-the-current-policy-and-regulatory-approach-to-electronic-cigarettes-e-cigarettes-in-australia.pdf.

[cxciv] Australian Government - Department of Health, "POISONS STANDARD (No. 2) JUNE 2020" (2020), https://www.legislation.gov.au/Details/F2020L00639.

[cxcv] Australian Government - Department of Health - Therapeutic Goods Administration (TGA), "Notice of interim decisions made under Regulation 42ZCZN of the Therapeutic Goods Regulations 1990", 10 de junho de 2020, https://www.tga.gov.au/sites/default/files/notice-interim-decisions-proposed-amendments-poisons-standard-acmsaccsjoint-acms-accs-meetings-march-2020.pdf.

[cxcvi] Australian Government - Department of Health, "Notice of final decisions to amend (or not amend) the current Poisons Standard", 24 de agosto de 2020, https://www.tga.gov.au/sites/default/files/public-notice-final-decisions-acms29-accs27-joint-acms-accs24-march-2020.pdf.

[cxcvii] Health Canada, "Health Canada Advises Canadians Not to Use Electronic Cigarettes", 27 de março de 2009.

[cxcviii] Ben Lobb, "Vaping: Towards a Regulatory Framework for E-cigarettes" (Canada: Standing Committee on Health, março de 2015), https://www.ourcommons.ca/Content/Committee/412/HESA/Reports/RP7862816/hesarp09/hesarp09-e.pdf.

[cxcix] Canada Department of Justice, "Tobacco and Vaping Products Act (TVPA)", 1997, c. 13, s. 1; 2018, c. 9, s. 2. § (2018), https://laws-lois.justice.gc.ca/PDF/T-11.5.pdf.

[cc] Wenyuanyue Wang et al., "Electronic cigarette use in China: Awareness, prevalence and regulation", *Tobacco Induced Diseases* 17, nº April (16 de abril de 2019), https://doi.org/10.18332/tid/105393.

[cci] U.S. Customs and Border Protection, "M85579: The tariff classification of a nicotine inhaler and parts from China", 22 de agosto de 2006, https://rulings.cbp.gov/search?term=m85579&collection=ALL&sortBy=RELEVANCE&pageSize=30&page=1.

[ccii] U.S. Food & Drug Administration, "21 USC CHAPTER 9, SUBCHAPTER IX: TOBACCO PRODUCTS" (2009), https://uscode.house.gov/browse/prelim@title21/chapter9/subchapter9&edition=prelim.

[cciii] FOOD AND DRUG ADMINISTRATION, "Deeming Tobacco Products To Be Subject to the Federal Food, Drug, and Cosmetic Act, as Amended by the Family Smoking Prevention and Tobacco Control Act; Restrictions on the Sale and Distribution of Tobacco Products and Required Warning Statements for Tobacco Products", Pub. L. No. 2016–10685, Docket No. FDA-2014-N-0189 134 (2016), https://www.federalregister.gov/documents/2016/05/10/2016-10685/deeming-tobacco-products-to-be-subject-to-the-federal-food-drug-and-cosmetic-act-as-amended-by-the.

[cciv] René A. Arrazola et al., "Morbidity and Mortality Weekly Report - Tobacco Use Among Middle and High School Students — United States, 2011–2014" (Centers for Disease Control and Prevention, 17 de abril de 2015), https://www.cdc.gov/mmwr/preview/mmwrhtml/mm6414a3.htm.

[ccv] FOOD AND DRUG ADMINISTRATION, "Premarket Tobacco Product Applications" (2020), https://www.fda.gov/tobacco-products/market-and-distribute-tobacco-product/premarket-tobacco-product-applications.

[ccvi] Ned Sharpless, How FDA is Regulating E-Cigarettes, 10 de setembro de 2019, https://www.fda.gov/news-events/fda-voices/how-fda-regulating-e-cigarettes.

[ccvii] Paul W. Grimm, "MEMORANDUM OPINION AND ORDER" (THE UNITED STATES DISTRICT COURT FOR THE DISTRICT OF MARYLAND, 12 de julho de 2019), https://www.tobaccofreekids.org/assets/content/press_office/2019/2019_05_15_court_ruling.

[ccviii] U.S. Food & Drug Administration, "PMTA Coversheet: Technical Project Lead Review (TPL)", 29 de abril de 2019, https://www.fda.gov/media/124247/download.

[ccix] U.S. Food & Drug Administration, "FDA permits sale of IQOS Tobacco Heating System through premarket tobacco product application pathway", 30 de abril de 2019, https://www.fda.gov/news-events/press-announcements/fda-permits-sale-iqos-tobacco-heating-system-through-premarket-tobacco-product-application-pathway.

[ccx] U.S Government, "Title 21 - FOOD AND DRUGS CHAPTER 9 - FEDERAL FOOD, DRUG, AND COSMETIC ACT SUBCHAPTER IX - TOBACCO PRODUCTS Sec. 387k - Modified risk tobacco products", 22 de junho de 2009, https://www.govinfo.gov/content/pkg/USCODE-2010-title21/pdf/USCODE-2010-title21-chap9-subchapIX-sec387k.pdf.

[ccxi] Tobacco Products Scientific Advisory Committee (TPSAC), "Modified risk tobacco product applications (MRTPAs) - IQOS" (FDA, 25 de janeiro de 2018), https://www.fda.gov/files/advisory%20committees/published/Tobacco-Products-Scientific-Advisory-Committee-Meeting-January-24-25--2018--Summary-Minutes.pdf.

[ccxii] U.S. Food & Drug Administration, "Newly Signed Legislation Raises Federal Minimum Age of Sale of Tobacco Products to 21" (2019), https://www.fda.gov/tobacco-products/ctp-newsroom/newly-signed-legislation-raises-federal-minimum-age-sale-tobacco-products-21.

[ccxiii] U.S. Food & Drug Administration, "FDA finalizes enforcement policy on unauthorized flavored cartridge-based e-cigarettes that appeal to children, including fruit and mint", 2 de janeiro de 2020, https://www.fda.gov/news-events/press-announcements/fda-finalizes-enforcement-policy-unauthorized-flavored-cartridge-based-e-cigarettes-appeal-children.

[ccxiv] U.S. Food & Drug Administration, "MODIFIED RISK GRANTED ORDERS-- EXPOSURE MODIFICATION", 7 de julho de 2020, https://www.fda.gov/media/139797/download.

[ccxv] Lauren Kass Lempert, Stella Bialous, e Stanton Glantz, "FDA's Reduced Exposure *Marketing* Order for IQOS: Why It Is Not a Reliable Global Model", *Tobacco Control*, 2 de abril de 2021, tobaccocontrol-2020-056316, https://doi.org/10.1136/tobaccocontrol-2020-056316.

[ccxvi] Public Health Law Center, "U.S. E-Cigarette Regulation: A State and Territorial Review" (Mitchell Hamline School of Law, 15 de março de 2020), https://www.publichealthlawcenter.org/sites/default/files/Ecigarette-Legal-Landscape-March152020-FINAL.pdf.

[ccxvii] New York State Department of Health, "Prohibition on the Sale of Electronic Liquids with Characterizing Flavors" (2019), https://regs.health.ny.gov/sites/default/files/pdf/emergency_regulations/Prohibition%20on%20the%20Sale%20of%20Electronic%20Liquids%20with%20Characterizing%20Flavors.pdf.

[ccxviii] City and County of San Francisco, "Health Code- Restricting the Sale, Manufacture, and Distribution of Tobacco Products, Including Electronic Cigarettes", Pub. L. No. File No. 190312, 122-19 (2019), https://sfbos.org/sites/default/files/o0122-19.pdf.

[ccxix] Michigan Department of Health and Human Services, "Protection of Youth from Nicotine Product Addiction Emergency Rules", 18 de setembro de 2019, https://www.michigan.gov/documents/mdhhs/Emergency_vaping_rules_-_signed_by_Gov-Director_9.18.19_666139_7.pdf.

[ccxx] Tobacco Section, MI Department of Health and Human Services, "The Truth About Electronic Cigarettes (a.k.a. Vape Products)", 22 de outubro de 2019, https://www.michigan.gov/documents/mdhhs/MDHHS_Webinar-The_Truth_About_Electronic_Nicotine_Delivery_Devices_659992_7.pdf.

[ccxxi] Massachusetts Department of Public Health, "Governor Charlie Baker Declares Public Health Emergency, Announces Temporary Four-Month Ban on Sale of All Vape Products", 24 de setembro de 2019, https://www.mass.gov/news/governor-charlie-baker-declares-public-health-emergency-announces-temporary-four-month-ban-on.

[ccxxii] Massachusetts Department of Public Health, "Minimum Standards for Retail Sale of Tobacco and Electronic Nicotine Delivery Systems", Pub. L. No. 105 CMR 665.000 (2019), https://www.mass.gov/doc/105-cmr-665000/download.

[ccxxiii] Rhode Island Department of Health, "PART 6 – Licensing of Electronic Nicotine-Delivery System Distributors and Dealers", Pub. L. No. 216- RICR-50-15–6 (2020), 6, https://rules.sos.ri.gov/regulations/part/216-50-15-6.

[ccxxiv] FOOD AND DRUG ADMINISTRATION, "Technical Project Lead (TPL) Review of PMTAs - Vuse Solo Power Unit, Vuse Replacement Cartridge Original 4.8% G1 and Vuse Replacement Cartridge Original 4.8% G2.", 12 de outubro de 2021, https://www.fda.gov/media/153017/download.

[ccxxv] "Litigation relevant to regulation of novel and emerging nicotine and tobacco products: case summaries", 23 de abril de 2021, https://www.who.int/publications/i/item/9789240024182.

[ccxxvi] WHO, "Litigation relevant to regulation of novel and emerging nicotine and tobacco products: Comparison across Jurisdictions", 23 de abril de 2021, https://www.who.int/publications/i/item/9789240020368.

[ccxxvii] Giuseppe Gorini et al., "Electronic Cigarette Use as an Aid to Quit Smoking in the Representative Italian Population PASSI Survey", *Preventive Medicine* 102 (setembro de 2017): 1–5, https://doi.org/10.1016/j.ypmed.2017.06.029.

[ccxxviii] Satomi Odani e Takahiro Tabuchi, "Prevalence of Heated Tobacco Product Use in Japan: The 2020 JASTIS Study", *Tobacco Control*, 11 de março de 2021, tobaccocontrol-2020-056257, https://doi.org/10.1136/tobaccocontrol-2020-056257.

[ccxxix] Odani e Tabuchi.

[ccxxx] Secretaría de Salud - Gobierno de Mexico, "Comunicado - Por decreto presidencial, a partir de mañana queda prohibida la importación de cigarros electrónicos", 19 de fevereiro de 2020, https://www.gob.mx/salud/prensa/por-decreto-presidencial-a-partir-de-manana-queda-prohibida-la-importacion-de-cigarros-electronicos#:~:text=Hoy%20fue%20publicado%20en%20el,mexicanos%2C%20atendiendo%20a%20los%20compromisos.

[ccxxxi] Congreso General de los Estados Unidos Mexicanos, "LEY GENERAL PARA EL CONTROL DEL TABACO" (2008), http://www.diputados.gob.mx/LeyesBiblio/pdf/LGCT_150618.pdf.

[ccxxxii] Estados Unidos Mexicanos - Presidencia de la República, "DECRETO por el que se modifica la Tarifa de la Ley de los Impuestos Generales de Importación y de Exportación" (2020), http://www.dof.gob.mx/nota_detalle.php?codigo=5586899&fecha=19/02/2020&print=true.

[ccxxxiii] Estados Unidos Mexicanos - Presidencia de la República, "Decreto por el que se prohíbe la circulación y comercialización en el interior de la República, cualquiera que sea su procedencia, de los Sistemas Electrónicos de Administración de Nicotina, Sistemas Similares sin Nicotina, Sistemas Alternativos de Consumo de Nicotina, cigarrillos electrónicos y dispositivos vaporizadores con usos similares, así como las soluciones y mezclas utilizadas en dichos sistemas.", 31 de maio de 2022, https://www.dof.gob.mx/nota_detalle.php?codigo=5653845&fecha=31/05/2022#gsc.tab=0.

[ccxxxiv] "E-Cigarette Ban & Regulation: Global Status as of February 2020" (Global Center for Good Governance in Tobacco Control (GGTC), 24 de fevereiro de 2020), https://landing.ggtc.world/2020/02/24/e-cigarette-ban-regulation-global-status-as-of-february-2020/.

[ccxxxv] "Decreto n. 534/2009 - PROTECCION DEL DERECHO AL MEDIO AMBIENTE LIBRE DE HUMO DE TABACO Y SU CONSUMO", 2009, https://www.impo.com.uy/bases/decretos/534-2009.

[ccxxxvi] "Decreto N° 87/021 - MODIFICACION DEL ART. 1° DEL DECRETO 534/009, RELATIVO A DISPOSITIVOS ELECTRONICOS PARA FUMAR", 23 de março de 2021, https://www.impo.com.uy/bases/decretos/87-2021.

[ccxxxvii] Estados Unidos Mexicanos - Presidencia de la República, DECRETO por el que se modifica la Tarifa de la Ley de los Impuestos Generales de Importación y de Exportación.

[ccxxxviii] FOOD AND DRUG ADMINISTRATION, "FDA Letter to JUUL Labs, Inc.", 12 de setembro de 2018, https://www.fda.gov/media/119669/download.

[ccxxxix] FOOD AND DRUG ADMINISTRATION, "FDA Letter to Reynolds American Inc.", 12 de setembro de 2018, https://www.fda.gov/media/119670/download.

[ccxl] FOOD AND DRUG ADMINISTRATION, "FDA Letter to Altria Client Services", 12 de setembro de 2018, https://www.fda.gov/media/119666/download.

[ccxli] FOOD AND DRUG ADMINISTRATION, "FDA Letter to Fontem Ventures", 12 de setembro de 2018, https://www.fda.gov/media/119667/download.

[ccxlii] FOOD AND DRUG ADMINISTRATION, "FDA Letter to Japan Tobacco International, USA, Inc.", 12 de setembro de 2018, https://www.fda.gov/media/119668/download.

[ccxliii] WHO e Centers for Disease Control and Prevention (CDC), "Global Youth Tobacco Survey - Fact Sheet - Ghana 2017", 2017, https://extranet.who.int/ncdsmicrodata/index.php/catalog/777/related-materials.

[ccxliv] "Global Youth Tobacco Survey - Fact Sheet - Mauritânia 2018", 2018, https://extranet.who.int/ncdsmicrodata/index.php/catalog/785/related-materials.

[ccxlv] "Global Youth Tobacco Survey - Fact Sheet - Seychelles 2015", 2015, https://extranet.who.int/ncdsmicrodata/index.php/catalog/170/related-materials.

[ccxlvi] "Global Adult Tobacco Survey - Fact Sheet - Etiópia 2016", 2017, https://www.afro.who.int/sites/default/files/2017-10/Ethiopia_GATS_FactSheet_final_11_Aug_2017.pdf.

[ccxlvii] Katrin Schaller, Sarah Kahnert, e Ute Mons, "E-cigarette use in Germany from 2015 to 2017", *Tobacco Induced Diseases* 16, nº 1 (1º de março de 2018), https://doi.org/10.18332/tid/84010.

[ccxlviii] Organização Panamericana da Saúde, *Informe sobre el control del tabaco en la Región de las Américas, 2018* (Washington, D.C, 2018), https://iris.paho.org/handle/10665.2/49237.

[ccxlix] Centers for Disease Control and Prevention (CDC), "Global Youth Tobacco Survey - Fact Sheet - Argentina", 2018, https://nccd.cdc.gov/GTSSDataSurveyResources/Ancillary/DownloadAttachment.aspx?ID=3470.

[ccl] Victoria White e Tahlia Williams, "Australian secondary school students' use of tobacco, alcohol, and over-the-counter and illicit substances in 2014" (Australia: Cancer Council Victoria, outubro de 2016), https://www.health.gov.au/resources/publications/secondary-school-students-use-of-tobacco-alcohol-and-other-drugs-in-2014.

[ccli] Nicola Guerin e Victoria White, "ASSAD 2017 Statistics & Trends: Australian Secondary Students' Use of Tobacco, Alcohol, Over-the-counter Drugs, and Illicit Substances." (Cancer Council Victoria, dezembro de 2018), https://www.health.gov.au/sites/default/files/secondary-school-students-use-of-tobacco-alcohol-and-other-drugs-in-2017_0.pdf.

[cclii] Belgian Institute for Health, "Tobacco Use", 17 de março de 2020, https://www.healthybelgium.be/en/health-status/determinants-of-health/tobacco-use.

[cccliii] Health Canada, "Summary of results for the Canadian Student Tobacco, Alcohol and Drugs Survey 2016-17" (Health Canada), acessado 23 de março de 2020, https://www.canada.ca/en/health-canada/services/canadian-student-tobacco-alcohol-drugs-survey/2016-2017-summary.html.

[ccliv] Health Canada, "Summary of results: Canadian Student Tobacco, Alcohol and Drugs Survey 2014-15" (Health Canada), acessado 23 de março de 2020, https://www.canada.ca/en/health-canada/services/canadian-student-tobacco-alcohol-drugs-survey/2014-2015-summary.html.

[cclv] Health Canada, "Summary of results for the Canadian Student Tobacco, Alcohol and Drugs Survey 2018-19" (Health Canada), acessado 23 de março de 2020, https://www.canada.ca/en/health-canada/services/canadian-student-tobacco-alcohol-drugs-survey/2018-2019-summary.html.

[cclvi] Centers for Disease Control and Prevention (CDC), "Global Adult Tobacco Survey - Fact Sheet - China", 2018, https://nccd.cdc.gov/GTSSDataSurveyResources/Ancillary/DownloadAttachment.aspx?ID=3450.

[cclvii] Centers for Disease Control and Prevention (CDC), "Global Youth Tobacco Survey - Factsheet - Macao", 2015, https://nccd.cdc.gov/GTSSDataSurveyResources/Ancillary/DownloadAttachment.aspx?ID=2354.

[cclviii] Wang et al., "Electronic cigarette use in China".

[cclix] "III Estudio epidemiológico andino sobre consumo de drogas en la población universitaria, Informe Regional, 2016" (Oficina de las Naciones Unidas Contra la Droga y el Delito (UNODC), 2017), https://www.unodc.org/documents/peruandecuador//Informes/Otros/Informe_Universitario_Regional.pdf.

[cclx] "Presentación de la Encuesta Nacional de Tabaquismo en Jóvenes - ENTJ", https://www.youtube.com/watch?v=DRGPhhUnSUM&feature=youtu.be.

[cclxi] Jinyoung Kim et al., "Awareness, Experience and Prevalence of Heated Tobacco Product, IQOS, among Young Korean Adults", *Tobacco Control* 27, nº Suppl 1 (novembro de 2018): s74–77, https://doi.org/10.1136/tobaccocontrol-2018-054390.

[cclxii] Heewon Kang e Sung-il Cho, "Heated Tobacco Product Use among Korean Adolescents", *Tobacco Control*, 4 de junho de 2019, tobaccocontrol-2019-054949, https://doi.org/10.1136/tobaccocontrol-2019-054949.

[cclxiii] Teresa W. Wang et al., "Tobacco Product Use Among Middle and High School Students — United States, 2011–2017", *MMWR. Morbidity and Mortality Weekly Report* 67, nº 22 (8 de junho de 2018): 629–33, https://doi.org/10.15585/mmwr.mm6722a3.

[cclxiv] FDA - U.S. Food & Drug Administration, "The Real Cost Campaign", 4 de fevereiro de 2014, https://www.fda.gov/tobacco-products/public-health-education/real-cost-campaign.

[cclxv] Karen A. Cullen et al., "E-Cigarette Use Among Youth in the United States, 2019", *JAMA* 322, nº 21 (3 de dezembro de 2019): 2095, https://doi.org/10.1001/jama.2019.18387.

[cclxvi] FDA - U.S. Food & Drug Administration, "Infographic - 2019 National Youth Tobacco Survey Shows Youth E-cigarette Use at Alarming Levels", acessado 9 de março de 2020, https://www.fda.gov/media/132299/download.

[cclxvii] Teresa W. Wang, PhD et al., "E-cigarette Use Among Middle and High School Students — United States, 2020" (Morbidity and Mortality Weekly Report, 18 de setembro de 2020), https://www.cdc.gov/mmwr/volumes/69/wr/pdfs/mm6937e1-H.pdf.

[cclxviii] Andrea S. Gentzke et al., "Tobacco Product Use Among Middle and High School Students — United States, 2020", *MMWR. Morbidity and Mortality Weekly Report* 69, nº 50 (18 de dezembro de 2020): 1881–88, https://doi.org/10.15585/mmwr.mm6950a1.

[cclxix] Lloyd D. Johnston et al., "Monitoring the Future national survey results on drug use 1975-2019: Overview, key findings on adolescent drug use." (Institute for Social Research, University of Michigan, janeiro de 2020), 1975–2019, http://www.monitoringthefuture.org//pubs/monographs/mtf-overview2019.pdf.

[cclxx] Richard Miech et al., "Trends in Adolescent Vaping, 2017–2019", *New England Journal of Medicine* 381, nº 15 (10 de outubro de 2019): 2017–2019, https://doi.org/10.1056/NEJMc1910739.

[cclxxi] Villarroel MA, Cha AE, e Vahratian A, "Electronic cigarette use among U.S. adults, 2018." (National Center for Health Statistics, 2020), NCHS Data Brief, no 365, https://www.cdc.gov/nchs/data/databriefs/db365-h.pdf.

[cclxxii] Kristy L. Marynak et al., "Awareness and Ever Use of 'Heat-Not-Burn' Tobacco Products Among U.S. Adults, 2017", *American Journal of Preventive Medicine* 55, nº 4 (outubro de 2018): 551–54, https://doi.org/10.1016/j.amepre.2018.04.031.

[cclxxiii] Amy L Nyman et al., "Awareness and Use of Heated Tobacco Products among US Adults, 2016–2017", *Tobacco Control* 27, nº Suppl 1 (novembro de 2018): s55–61, https://doi.org/10.1136/tobaccocontrol-2018-054323.

[cclxxiv] Sunday Azagba e Lingpeng Shan, "Heated Tobacco Products: Awareness and Ever Use Among U.S. Adults", *American Journal of Preventive Medicine* 60, nº 5 (maio de 2021): 684–91, https://doi.org/10.1016/j.amepre.2020.11.011.

[cclxxv] Shu-Hong Zhu et al., "Early Adoption of Heated Tobacco Products Resembles That of E-Cigarettes", *Tobacco Control*, 4 de fevereiro de 2021, tobaccocontrol-2020-056089, https://doi.org/10.1136/tobaccocontrol-2020-056089.

[cclxxvi] Laurie Long Kwan Ho et al., "Awareness and Use of Heated Tobacco Products among Youth Smokers in Hong Kong: A Cross-Sectional Study", *International Journal of Environmental Research and Public Health* 17, nº 22 (19 de novembro de 2020): 8575, https://doi.org/10.3390/ijerph17228575.

[cclxxvii] Mickey M. Kislev e Shira Kislev, "The Market Trajectory of a Radically New Product: E-Cigarettes", *International Journal of Marketing Studies* 12, nº 4 (28 de novembro de 2020): 63, https://doi.org/10.5539/ijms.v12n4p63.

[cclxxviii] Takahiro Tabuchi et al., "Awareness and Use of Electronic Cigarettes and Heat-not-burn Tobacco Products in Japan", *Addiction* 111, nº 4 (abril de 2016): 706–13, https://doi.org/10.1111/add.13231.

[cclxxix] Takahiro Tabuchi et al., "Heat-Not-Burn Tobacco Product Use in Japan: Its Prevalence, Predictors and Perceived Symptoms from Exposure to Secondhand Heat-Not-Burn Tobacco Aerosol", *Tobacco Control* 27, nº e1 (julho de 2018): e25–33, https://doi.org/10.1136/tobaccocontrol-2017-053947.

[cclxxx] Ai Hori, Takahiro Tabuchi, e Naoki Kunugita, "Rapid Increase in Heated Tobacco Product (HTP) Use from 2015 to 2019: From the Japan 'Society and New Tobacco' Internet Survey (JASTIS)", *Tobacco Control*, 5 de junho de 2020, tobaccocontrol-2020-055652, https://doi.org/10.1136/tobaccocontrol-2020-055652.

[cclxxxi] Aya Kinjo et al., "Heated Tobacco Product Smokers in Japan Identified by a Population-Based Survey", *Journal of Epidemiology* 30, nº 12 (5 de dezembro de 2020): 547–55, https://doi.org/10.2188/jea.JE20190199.

[cclxxxii] Odani e Tabuchi, "Prevalence of Heated Tobacco Product Use in Japan".

[cclxxxiii] Vital Strategies, "The Tobacco Atlas", 2022, https://tobaccoatlas.org/challenges/e-cigarettes-htps/.

[cclxxxiv] Secretaría de Salud - Gobierno de Mexico, "Encuesta Nacional de Consumo de Drogas, Alcohol y Tabaco 2016-2017: Reporte de Tabaco", 2017, https://drive.google.com/file/d/1Iktptvdu2nsrSpMBMT4FdqBIk8gikz7q/view.

[cclxxxv] Natalie Walker et al., "Use of E-Cigarettes and Smoked Tobacco in Youth Aged 14–15 Years in New Zealand: Findings from Repeated Cross-Sectional Studies (2014–19)", *The Lancet Public Health* 5, nº 4 (abril de 2020): e204–12, https://doi.org/10.1016/S2468-2667(19)30241-5.

[cclxxxvi] Centers for Disease Control and Prevention (CDC), "Global Youth Tobacco Survey - Fact sheet - Poland 2016", 7 de junho de 2018, https://nccd.cdc.gov/GTSSDataSurveyResources/Ancillary/DataReports.aspx?CAID=1.

[cclxxxvii] Maciej L. Goniewicz et al., "Dual Use of Electronic and Tobacco Cigarettes among Adolescents: A Cross-Sectional Study in Poland", *International Journal of Public Health* 61, nº 2 (março de 2016): 189–97, https://doi.org/10.1007/s00038-015-0756-x.

[cclxxxviii] Kinga Janik-Koncewicz et al., "E-cigarette use among Polish students: findings from the 2016 Poland Global Youth Tobacco Survey", *Journal of Health Inequalities* 6, nº 2 (2020): 95–103, https://doi.org/10.5114/jhi.2020.103223.

[cclxxxix] Vital Strategies, "The Tobacco Atlas".

[ccxc] Office for National Statistics, "Opinions and Lifestyle Survey (OPN)", 2019, https://www.ons.gov.uk/peoplepopulationandcommunity/healthandsocialcare/drugusealcoholandsmoking/datasets/ecigaretteuseingreatbritain.

[ccxci] Leonie S. Brose, Erikas Simonavicius, e Hazel Cheeseman, "Awareness and Use of 'Heat-Not-Burn' Tobacco Products in Great Britain", *Tobacco Regulatory Science* 4, nº 2 (1º de março de 2018): 44–50, https://doi.org/10.18001/TRS.4.2.4.

[ccxcii] Public Health England, "Vaping in England: an evidence update including mental health and pregnancy, March 2020. A report commissioned by Public Health England.", 2020, https://assets.publishing.service.gov.uk/government/uploads/system/uploads/attachment_data/file/869401/Vaping_in_England_evidence_update_March_2020.pdf.

[ccxciii] Robert West et al., "Trends in electronic cigarette use in England" (Smoking in England, 15 de abril de 2021), https://smokinginengland.info/graphs/e-cigarettes-latest-trends.

[ccxciv] Office for National Statistics, "Adult smoking habits in the UK: 2019" (UK, 7 de julho de 2020), https://www.ons.gov.uk/peoplepopulationandcommunity/healthandsocialcare/healthandlifeexpectancies/bulletins/adultsmokinghabitsingreatbritain/2019#the-use-of-electronic-cigarettes-e-cigarettes-great-britain.

[ccxcv] U.S. Department of Health and Human Services, "Smoking Cessation. A Report of the Surgeon General" (Atlanta, GA: U.S. Department of Health and Human Services, Centers for Disease Control and Prevention, National Center for Chronic Disease Prevention and Health Promotion, Office on Smoking and Health, 2020), https://www.hhs.gov/sites/default/files/2020-cessation-sgr-full-report.pdf.

[ccxcvi] McNeill, A. et al., "Vaping in England: an evidence update including vaping for smoking cessation, February 2021: a report commissioned by Public Health England", fevereiro de 2021, https://assets.publishing.service.gov.uk/government/uploads/system/uploads/attachment_data/file/962221/Vaping_in_England_evidence_update_February_2021.pdf.

[ccxcvii] McNeill, A. et al.

[ccxcviii] Vital Strategies, "The Tobacco Atlas".

[ccxcix] WHO e Centers for Disease Control and Prevention (CDC), "Global Youth Tobacco Survey - Fact Sheet - Romania 2017", 2017, https://extranet.who.int/ncdsmicrodata/index.php/catalog/579.

[ccc] WHO e Centers for Disease Control and Prevention (CDC), "Global Youth Tobacco Survey - Fact Sheet - Romania 2013", 2013, https://extranet.who.int/ncdsmicrodata/index.php/catalog/578.

[ccci] "Global Adult Tobacco Survey - GATS - Fact Sheet Romania 2018", 2018, https://www.who.int/publications/m/item/2018-gats-fact-sheet-romania.

[cccii] WHO e Centers for Disease Control and Prevention (CDC), "Global Youth Tobacco Survey - Fact Sheet - Russian Federation 2015: Cheboksary, Khabarovsk, Moscow, Novosibirsk and Pskov.", 2015, https://extranet.who.int/ncdsmicrodata/index.php/catalog/583.

[ccciii] WHO e Centers for Disease Control and Prevention (CDC), "Global Adult Tobacco Survey - Fact Sheet - Russian Federation 2016", 2016, https://www.who.int/tobacco/surveillance/survey/gats/rus_factsheet_2016.pdf?ua=1#:~:text=In%20the%20Russian%20Federation%2C%20GATS,the%20coordination%20of%20the%20Ministry.

[ccciv] WHO, "WHO report on the global tobacco epidemic 2019: offer help to quit tobacco use", 2019, https://www.who.int/publications/i/item/9789241516204.

[cccv] WHO e Centers for Disease Control and Prevention (CDC), "Global Youth Tobacco Survey - Fact Sheet - San Marino 2018", 2018, https://cdn.who.int/media/docs/default-source/ncds/ncd-surveillance/data-reporting/san-marino/san-marino-gyts-2018-factsheet-(ages-13-15)-final_508tagged.pdf?sfvrsn=62926697_1&download=true.

[cccvi] WHO e Centers for Disease Control and Prevention (CDC), "Global Youth Tobacco Survey - Fact Sheet - San Marino 2014", 2014, https://extranet.who.int/ncdsmicrodata/index.php/catalog/585.

[cccvii] Vital Strategies, "The Tobacco Atlas".

[cccviii] WHO e Centers for Disease Control and Prevention (CDC), "Global Youth Tobacco Survey - Fact Sheet - Ukraine 2017", 2017, https://extranet.who.int/ncdsmicrodata/index.php/catalog/609.

[cccix] WHO e Centers for Disease Control and Prevention (CDC), "Global Adult Tobacco Survey - Fact Sheet - Ukraine 2017", 2017, https://www.euro.who.int/en/countries/ukraine/publications/global-adult-tobacco-survey-gats-fact-sheet-ukraine-2017.

[cccx] European Commission et al., *Attitudes of Europeans towards Tobacco and Electronic Cigarettes: Summary.*, 2017, http://dx.publications.europa.eu/10.2875/245123.

[cccxi] Ute Mons, "Factsheet - E-Cigarettes" (German Cancer Research Center (DKFZ) Unit Cancer Prevention and WHO Collaborating Centre for Tobacco Control, 2020), https://www.dkfz.de/de/tabakkontrolle/download/Publikationen/sonstVeroeffentlichungen/ECToH-2020_Factsheet_E-Cigarettes.pdf?m=1582544140&.

[cccxii] Ute Mons, "Factsheet - Heated Tobacco Products" (German Cancer Research Center (DKFZ) Unit Cancer Prevention and WHO Collaborating Centre for Tobacco Control, 2020), https://www.dkfz.de/de/tabakkontrolle/download/Publikationen/sonstVeroeffentlichungen/ECToH-2020_Factsheet_Heated-Tobacco-Products.pdf?m=1582544158&.

[cccxiii] WHO e Centers for Disease Control and Prevention (CDC), "Global Adult Tobacco Survey - Fact Sheet - Uruguay 2017", 2017, https://www.paho.org/uru/dmdocuments/URU_GATS_2017_Core%20FactSheet.pdf.

[cccxiv] WHO e Centers for Disease Control and Prevention (CDC), "Global Youth Tobacco Survey - Fact Sheet - Uruguay 2019", 2019, https://cdn.who.int/media/docs/default-source/ncds/ncd-surveillance/data-reporting/uruguay/uruguay-gyts-2019-factsheet-(ages-13-15)-(final)_508tagged.pdf?sfvrsn=dc6d493a_1&download=true.

[cccxv] WHO, "WHO report on the global tobacco epidemic 2019: offer help to quit tobacco use".

[cccxvi] Anvisa, "Guia de análise de impacto regulatório - Guia nº 17/2021 - versão 3", 2021, http://antigo.anvisa.gov.br/documents/10181/6328934/Guia+17_2021_versão+3.pdf/da2a106b-9ac6-4def-8b36-81c1ddf06add.

[cccxvii] Secretaria de advocacia da concorrência e competitividade - SEAE, "GUIA PARA ELABORAÇÃO DE ANÁLISE DE IMPACTO REGULATÓRIO (AIR)", acessado 18 de novembro de 2021, https://www.gov.br/economia/pt-br/acesso-a-informacao/reg/guias-e-manuais/referencias-e-bibliografia-guia-air/guia-de-air_vfinal_150421.pdf.

[cccxviii] Casa Civil, "Diretrizes Gerais e Guia Orientativo para Elaboração de Análise de Impacto Regulatório – AIR", junho de 2018, https://www.gov.br/casacivil/pt-br/centrais-de-conteudo/downloads/diretrizes-gerais-e-guia-orientativo_final_27-09-2018.pdf/view.

[cccxix] BRASIL, "Lei nº 8.078, de 11 de setembro de 1990. Dispõe sobre a proteção do consumidor e dá outras providências." (1990), 078, https://www.planalto.gov.br/ccivil_03/leis/l8078.htm.

[cccxx] BRASIL, "Decreto nº 9.516, de 1º de Outubro de 2018. Promulga o Protocolo para Eliminar o Comércio Ilícito de Produtos de Tabaco, de 12 de novembro de 2012", 1º de outubro de 2018, 516, http://www.planalto.gov.br/ccivil_03/_ato2015-2018/2018/decreto/D9516.htm.

[cccxxi] ANVISA, "Resolução da Diretoria Colegiada nº 81, de 05 de novembro de 2008.", 2008, http://antigo.anvisa.gov.br/documents/10181/2718376/RDC_81_2008_COMP_.pdf/d031f6d6-3664-4d66-ae0b-d1d0ad106178.

[cccxxii] BRASIL, Lei nº 9.782, de 26 de Janeiro de 1999., 97.

[cccxxiii] BRASIL, "Lei nº 8.069, de 13 de julho de 1990. Dispõe sobre o Estatuto da Criança e do Adolescente e dá outras providências." ([s.d.]), 069, https://www.planalto.gov.br/ccivil_03/leis/l8069.htm.

[cccxxiv] BRASIL, "Decreto nº 9.761, de 11 de Abril de 2019. Aprova a Política Nacional sobre Drogas.", 11 de abril de 2019, http://www.planalto.gov.br/ccivil_03/_ato2019-2022/2019/decreto/D9761.htm.

[cccxxv] "Decreto nº 10.411, de 30 de junho de 2020.", 1º de julho de 2020, 411, https://www.in.gov.br/en/web/dou/-/decreto-n-10.411-de-30-de-junho-de-2020-264424798.

[cccxxvi] Secretaria de advocacia da concorrência e competitividade - SEAE, "GUIA PARA ELABORAÇÃO DE ANÁLISE DE IMPACTO REGULATÓRIO (AIR)".

[cccxxvii] A Palacios et al., "A importância de aumentar os impostos do tabaco na Brasil." (Instituto de Efetividade Clínica e Sanitária, dezembro de 2020), www.iecs.org.ar/tabaco.

[cccxxviii] Agência Nacional de Vigilância Sanitária, "Aviso de Audiência Pública nº 6, de 24 de junho de 2019" ([s.d.]), http://portal.anvisa.gov.br/documents/10181/5548362/AP_6_2019.pdf/831c8501-f11b-4c6c-97f3-244e5a84dc42.

[cccxxix] Agência Nacional de Vigilância Sanitária, "Aviso de Audiência Pública nº 9, de 9 de agosto de 2019" ([s.d.]), http://portal.anvisa.gov.br/documents/10181/5548362/Audi%C3%AAncia+P%C3%BAblica_n%C2%BA+9_2019.pdf/d29d70f0-3223-49ea-ac73-26163118aa4f.

[cccxxx] Datafolha, "Opinião da População sobre Tabaco e Cigarros Eletrônicos", 2021, https://actbr.org.br/uploads/arquivos/datafolha_tabaco_24082021.pdf.

[cccxxxi] Charlotta Pisinger, Nina Godtfredsen, e Anne Mette Bender, "A Conflict of Interest Is Strongly Associated with Tobacco Industry–Favourable Results, Indicating No Harm of e-Cigarettes", *Preventive Medicine* 119 (fevereiro de 2019): 124–31, https://doi.org/10.1016/j.ypmed.2018.12.011.

[cccxxxii] Neilane Bertoni et al., "Prevalence of electronic nicotine delivery systems and waterpipe use in Brazil: where are we going?", *Revista Brasileira de Epidemiologia* 24, nº suppl 2 (2021): e210007, https://doi.org/10.1590/1980-549720210007.supl.2.

[cccxxxiii] Pedro Curi Hallal et al., "Inquérito Telefônico de Fatores de Risco para Doenças Crônicas não Transmissíveis em tempos de pandemia – Covitel" (Universidade Federal de Pelotas; Vital Strategies, 2022), http://observatoriodaaps.com.br/covitel/.

[cccxxxiv] André S. Szklo, "Vigitel nos tempos da pandemia!" (Divisão de Pesquisa Populacional - INCA, maio de 2022), https://www.inca.gov.br/sites/ufu.sti.inca.local/files//media/document//parceiros_13042022_vigitel_new1.pdf.

[cccxxxv] André S. Szklo.

[cccxxxvi] Lorien Abroms et al., "Anticipating IQOS market expansion in the United States", *Tobacco Prevention & Cessation* 8, nº January (28 de janeiro de 2022): 1–4, https://doi.org/10.18332/tpc/144650.

[cccxxxvii] Eunice Park-Lee et al., "*Notes from the Field:* E-Cigarette Use Among Middle and High School Students — National Youth Tobacco Survey, United States, 2021", *MMWR. Morbidity and Mortality Weekly Report* 70, nº 39 (1º de outubro de 2021): 1387–89, https://doi.org/10.15585/mmwr.mm7039a4.

[cccxxxviii] Samantha Puvanesarajah et al., "Awareness and Use of Heated Tobacco Products Among Middle School and High School Students, United States, 2019–2020", *Nicotine & Tobacco Research*, 11 de março de 2022, ntac065, https://doi.org/10.1093/ntr/ntac065.

[cccxxxix] Sze Lin Yoong et al., "Prevalence of Electronic Nicotine Delivery Systems and Electronic Non-Nicotine Delivery Systems in Children and Adolescents: A Systematic Review and Meta-Analysis", *The Lancet Public Health* 6, nº 9 (setembro de 2021): e661–73, https://doi.org/10.1016/S2468-2667(21)00106-7.

[cccxl] Yoong et al.

[cccxli] Brasil, "Decreto nº 9.517, de 1º de Outubro de 2018 Institui o Comitê para Implementação do Protocolo para Eliminar o Comércio Ilícito de Produtos do Tabaco.", 2018, https://www2.camara.leg.br/legin/fed/decret/2018/decreto-9517-1-outubro-2018-787212-publicacaooriginal-156516-pe.html.

[cccxlii] ACT Promoção da Saúde, "Dependência à pronta-entrega", fevereiro de 2021, https://actbr.org.br/post/dependencia-a-prontaentrega/18780/.

[cccxliii] Brasil, "Decreto nº 2.018, de 1º de Outubro de 1996.", 1996, http://www.planalto.gov.br/ccivil_03/decreto/d2018.htm.

[cccxliv] Katie W. Russell et al., "Adolescent Vaping-Associated Trauma in the Western United States", *Journal of Surgical Research* 276 (agosto de 2022): 251–55, https://doi.org/10.1016/j.jss.2022.02.026.

[cccxlv] Alisha Kamboj et al., "Pediatric Exposure to E-Cigarettes, Nicotine, and Tobacco Products in the United States", *Pediatrics* 137, nº 6 (1º de junho de 2016): e20160041, https://doi.org/10.1542/peds.2016-0041.

[cccxlvi] Florent Larue et al., "Immediate Physiological Effects of Acute Electronic Cigarette Use in Humans: A Systematic Review and Meta-Analysis", *Respiratory Medicine* 190 (dezembro de 2021): 106684, https://doi.org/10.1016/j.rmed.2021.106684.

[cccxlvii] Stella Regina Martins, "Nicotina: O que sabemos?", janeiro de 2022, https://actbr.org.br/uploads/arquivos/ACT-Nicotina-NotaTecnica-%284%29.pdf.

[cccxlviii] Martins SR et al., "Dispositivos Eletrônicos para Fumar - In: Tagabismo: Prevenção e Tratamento" (DiLivros, 2021).

[cccxlix] Alex Moshensky et al., "Effects of Mango and Mint Pod-Based e-Cigarette Aerosol Inhalation on Inflammatory States of the Brain, Lung, Heart, and Colon in Mice", *ELife* 11 (12 de abril de 2022): e67621, https://doi.org/10.7554/eLife.67621.

[cccl] Judith Dyson et al., "Helping the Quitters Quit: A Systematic Review and Narrative Synthesis of the Barriers and Facilitators to e-Cigarette Cessation and the Support That Is Needed", *Patient Education and Counseling* 105, nº 6 (junho de 2022): 1402–10, https://doi.org/10.1016/j.pec.2021.09.024.

[cccli] Mina W. Tehrani et al., "Characterizing the Chemical Landscape in Commercial E-Cigarette Liquids and Aerosols by Liquid Chromatography–High-Resolution Mass Spectrometry", *Chemical Research in Toxicology* 34, nº 10 (18 de outubro de 2021): 2216–26, https://doi.org/10.1021/acs.chemrestox.1c00253.

[ccclii] Mohamed A. El-Mahdy et al., "Long-Term Electronic Cigarette Exposure Induces Cardiovascular Dysfunction Similar to Tobacco Cigarettes: Role of Nicotine and Exposure Duration", *American Journal of Physiology-Heart and Circulatory Physiology* 320, nº 5 (1º de maio de 2021): H2112–29, https://doi.org/10.1152/ajpheart.00997.2020.

[ccccliii] Sze Lin Yoong et al., "Association between Electronic Nicotine Delivery Systems and Electronic Non-Nicotine Delivery Systems with Initiation of Tobacco Use in Individuals Aged < 20 Years. A Systematic Review and Meta-Analysis", org. Stanton A. Glantz, *PLOS ONE* 16, nº 9 (8 de setembro de 2021): e0256044, https://doi.org/10.1371/journal.pone.0256044.

[ccccliv] John P. Pierce et al., "Use of E-Cigarettes and Other Tobacco Products and Progression to Daily Cigarette Smoking", *Pediatrics* 147, nº 2 (1º de fevereiro de 2021): e2020025122, https://doi.org/10.1542/peds.2020-025122.

[ccclv] Vital Strategies, "The Tobacco Atlas".

[ccclvi] World Health Organization, "Partial guidelines for implementation of Articles 9 and 10" (World Health Organization, 2012), https://www.who.int/fctc/treaty_instruments/guidelines_articles_9_10_2017_english.pdf?ua=1.

[ccclvii] John P. Pierce et al., "Incidence of Cigarette Smoking Relapse Among Individuals Who Switched to E-Cigarettes or Other Tobacco Products", *JAMA Network Open* 4, nº 10 (19 de outubro de 2021): e2128810, https://doi.org/10.1001/jamanetworkopen.2021.28810.

[ccclviii] Talat Islam et al., "Secondhand Nicotine Vaping at Home and Respiratory Symptoms in Young Adults", *Thorax* 77, nº 7 (julho de 2022): 663–68, https://doi.org/10.1136/thoraxjnl-2021-217041.

[ccclix] Serafeim-Chrysovalantis Kotoulas et al., "Electronic Cigarettes and Asthma: What Do We Know So Far?", *Journal of Personalized Medicine* 11, nº 8 (27 de julho de 2021): 723, https://doi.org/10.3390/jpm11080723.

[ccclx] Phillip W. Clapp e Ilona Jaspers, "Electronic Cigarettes: Their Constituents and Potential Links to Asthma", *Current Allergy and Asthma Reports* 17, nº 11 (novembro de 2017): 79, https://doi.org/10.1007/s11882-017-0747-5.

[ccclxi] Paul Melstrom et al., "Measuring PM2.5, Ultrafine Particles, Nicotine Air and Wipe Samples Following the Use of Electronic Cigarettes", *Nicotine & Tobacco Research* 19, nº 9 (setembro de 2017): 1055–61, https://doi.org/10.1093/ntr/ntx058.

[ccclxii] Eric K Soule et al., "Electronic Cigarette Use and Indoor Air Quality in a Natural Setting", *Tobacco Control* 26, nº 1 (janeiro de 2017): 109–12, https://doi.org/10.1136/tobaccocontrol-2015-052772.

[ccclxiii] Jolanda Palmisani et al., "Evaluation of Second-Hand Exposure to Electronic Cigarette Vaping under a Real Scenario: Measurements of Ultrafine Particle Number Concentration and Size Distribution and Comparison with Traditional Tobacco Smoke", *Toxics* 7, nº 4 (25 de novembro de 2019): 59, https://doi.org/10.3390/toxics7040059.

[ccclxiv] Sukhwinder Singh Sohal et al., "IQOS Exposure Impairs Human Airway Cell Homeostasis: Direct Comparison with Traditional Cigarette and e-Cigarette", *ERJ Open Research* 5, nº 1 (fevereiro de 2019): 00159–02018, https://doi.org/10.1183/23120541.00159-2018.

[ccclxv] Banks E et al., "Electronic cigarettes and health outcomes: systematic review of global evidence. Report for the Australian Department of Health." (National Centre for Epidemiology and Population Health, abril de 2022), https://openresearch-

repository.anu.edu.au/bitstream/1885/262914/1/Electronic%20cigarettes%20health%20outcomes%20review_2022_WCAG.pdf.

[cccclxvi] Jamie Hartmann-Boyce et al., "Electronic Cigarettes for Smoking Cessation", org. Cochrane Tobacco Addiction Group, *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2022, nº 6 (14 de setembro de 2021), https://doi.org/10.1002/14651858.CD010216.pub6.

[cccclxvii] Christina Watts, Suzan Burton, e Becky Freeman, "Creating a Market for IQOS: Analysis of Philip Morris' Strategy to Introduce Heated Tobacco Products to the Australian Consumer Market", *Tobacco Control* 31, nº 3 (maio de 2022): 458–63, https://doi.org/10.1136/tobaccocontrol-2020-056057.

[cccclxviii] Erick Antonio Ochoa e et al, "Desmascarando a Indústria do Tabaco na América Latina" (Juan Núñez Guadarrama, SaludJusta Mx., 2020), https://actbr.org.br/uploads/arquivos/DESENMASCARANDO-A-LA-INDUSTRIA-TABACALERA-EN-AME%CC%81RICA-LATINA-CO%CC%81MO-INTENSIFICA-SUS-ESTRATEGIAS-DE-COMERCIALIZACIO%CC%81N-EN-TIEMPOS-DE-LA-COVID-19-UN-REPORTE-REGIONAL-DE-SEIS-PAI%CC%81SES.-%28PORTUGUES%29V4.pdf.

[cccclxix] "Online Marketing of Tobacco Products Mexico Situation Report" (Tobacco Enforcement and Reporting Movement (TERM), setembro de 2021), https://termcommunity.com/report/55/online-marketing-of-tobacco-products-mexico-situation-report-september-2021-january-2022-english-version.

[cccclxx] David Hammond et al., "E-Cigarette Marketing Regulations and Youth Vaping: Cross-Sectional Surveys, 2017–2019", *Pediatrics* 146, nº 1 (1º de julho de 2020): e20194020, https://doi.org/10.1542/peds.2019-4020.

[cccclxxi] Mariana Coutinho Marques de Pinho et al., "A Promoção de Novos Produtos de Tabaco nas Redes Sociais à Luz da Pandemia", *Revista Brasileira de Cancerologia* 66, nº TemaAtual (26 de agosto de 2020), https://doi.org/10.32635/2176-9745.RBC.2020v66nTemaAtual.1108.

[cccclxxii] Truth Initiative, "Truth Initiative Statement on Harm Reduction", acessado 21 de junho de 2022, https://truthinitiative.org/our-top-issues/truth-initiative-statement-harm-reduction.

[cccclxxiii] Tobacco Free Kids, "Perspective of the Campaign for Tobacco-Free Kids on Harm Reduction", acessado 21 de junho de 2022, https://www.tobaccofreekids.org/assets/factsheets/0417.pdf.

[cccclxxiv] Jamie Hartmann-Boyce et al., "Electronic Cigarettes for Smoking Cessation", org. Cochrane Tobacco Addiction Group, *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2022, nº 5 (14 de setembro de 2021), https://doi.org/10.1002/14651858.CD010216.pub6.

[cccclxxv] European Commission - Public Health, "Tobacco Products Directive (2014/40/EU)", 7 de dezembro de 2017, /health/tobacco/products_en.

[cccclxxvi] Thomas Eissenberg et al., "Invalidity of an Oft-Cited Estimate of the Relative Harms of Electronic Cigarettes", *American Journal of Public Health* 110, nº 2 (fevereiro de 2020): 161–62, https://doi.org/10.2105/AJPH.2019.305424.

[cccclxxvii] *Aerosols* (Elsevier, 1984), https://doi.org/10.1016/B978-0-12-347260-1.X5001-6.

[cccclxxviii] Jeremiah Mock e Yogi H. Hendlin, "*Notes from the Field:* Environmental Contamination from E-cigarette, Cigarette, Cigar, and Cannabis Products at 12 High Schools — San Francisco Bay Area, 2018–2019", *MMWR. Morbidity and Mortality Weekly Report* 68, nº 40 (11 de outubro de 2019): 897–99, https://doi.org/10.15585/mmwr.mm6840a4.

[cccclxxix] Ministério da Saúde, "Plano de ações estratégicas para o enfrentamento das doenças crônicas e agravos não transmissíveis no Brasil 2021-2030.", 2021, https://www.gov.br/saude/pt-br/centrais-de-conteudo/publicacoes/publicacoes-svs/doencas-cronicas-nao-transmissiveis-dcnt/09-plano-de-dant-2022_2030.pdf/.

[cccclxxx] Datafolha, "Opinião da População sobre Tabaco e Cigarros Eletrônicos", 2021, https://actbr.org.br/uploads/arquivos/datafolha_tabaco_24082021.pdf.

[cccclxxxi] Stanford University, “Tobacco Advertising Resources”, acessado 2 de março de 2020, http://tobacco.stanford.edu/tobacco_main/main_heat.php.

[cccclxxxii] SONG KYOUNG-SON, “KT&G introduces the first Korean heat-not-burn cigarette”, *Korea Joongang Daily*, 8 de novembro de 2017, http://koreajoongangdaily.joins.com/news/article/article.aspx?aid=3040475.

[cccclxxxiii] Song Seung-hyun, “KT&G launches e-cigarette brand to take on foreign rivals”, *The Investor*, 7 de novembro de 2017, http://m.theinvestor.co.kr/view.php?ud=20171107000791.

DESPACHO Nº 1009/2022/SEI/DIRETOR-PRESIDENTE/ANVISA

Processo nº 25351.911221/2019-74

Interessado: Terceira Diretoria

Assunto: **Solicitação de Reunião Extraordinária Pública da Diretoria Colegiada**

À Terceira Diretoria (Dire3)

Com cópia para:
Segunda Diretoria (Dire2)
Quarta Diretoria (Dire4)
Quinta Diretoria (Dire5)
Secretaria-Geral da Diretoria Colegiada (SGCOL)

Em atenção aos apontamentos realizados pela Terceira Diretoria (Dire3), constantes no Despacho Nº 909/2022/SEI/DIRE3/ANVISA (1945434), defiro a solicitação de Reunião Extraordinária Pública da Diretoria Colegiada.

Solicito providências da SGCOL para agendamento da citada reunião para o dia **06 de julho de 2022**.

Informo ainda que fica à critério da Dire3 a definição da sequência de reuniões do dia 6, haja vista já haver ROP marcada para a mesma data.

Documento assinado eletronicamente por **Antonio Barra Torres**, **Diretor-Presidente**, em 28/06/2022, às 17:46, conforme horário oficial de Brasília, com fundamento no § 3º do art. 4º do Decreto nº 10.543, de 13 de novembro de 2020 http://www.planalto.gov.br/ccivil_03/_ato2019-2022/2020/decreto/D10543.htm.

A autenticidade deste documento pode ser conferida no site https://sei.anvisa.gov.br/autenticidade, informando o código verificador **1946812** e o código CRC **75AB63E0**.

ANVISA
Agência Nacional de Vigilância Sanitária

DESPACHO Nº 1007/2022/SEI/DIRE5/ANVISA

Processo nº 25351.911221/2019-74

Interessado: Quinta Diretoria

Assunto: **Relatório de AIR dos Dispositivos Eletrônicos para Fumar**

À GGTAB

Ao cumprimentá-los, esta Diretoria solicita a essa Gerência Geral a disponibilização no processo SEI nº 25351.911221/2019-74, do consolidado das contribuições recebidas na Tomada Publica da Subsídios ao Relatório de AIR dos Dispositivos Eletrônicos para Fumar, e suas respectivas avaliações.

Atenciosamente

Documento assinado eletronicamente por **Giselle Silva Pereira Calais**, **Assessor(a)**, em 28/06/2022, às 20:23, conforme horário oficial de Brasília, com fundamento no § 3º do art. 4º do Decreto nº 10.543, de 13 de novembro de 2020 http://www.planalto.gov.br/ccivil_03/_ato2019-2022/2020/decreto/D10543.htm.

A autenticidade deste documento pode ser conferida no site https://sei.anvisa.gov.br/autenticidade, informando o código verificador **1947177** e o código CRC **F1C40681**.

Referência: Caso responda este Despacho, indicar expressamente o Processo nº 25351.911221/2019-74 SEI nº 1947177

DESPACHO Nº 179/2022/SEI/GGTAB/DIRE3/ANVISA

Processo nº 25351.911221/2019-74

Interessado: DIRE5

Assunto: Contribuições recebidas por meio da Tomada Publica da Subsídios - DEF

À DIRE5

C/C DIRE3,

Em atenção ao Despacho nº 1007/2022/SEI/DIRE5/ANVISA (1947177), segue a contabilização das contribuições recebidas via Tomada Pública de Subsídios (TPS) nº 06/2022:

Identificação	Quantidade	Percentual
Cidadão	1522	94,7%
Organização não governamental	31	1,9 %
Instituição de ensino e pesquisa	26	1,6 %
Setor Regulado	18	1,1 %
Setor Governamental	10	0,6 %
Total	1607	

Com relação às análises das contribuições, estas foram realizadas por temas, os quais foram inseridos no capítulo IX do Relatório de AIR. Ainda que não haja uma exigência legal de como as contribuições recebidas via TPS devam ser analisadas, é possível considerar a viabilidade da análise por temas/grupos, tendo em vista o que é exigido pelo Decreto nº 10.411, art. 19 para a análise das manifestações recebidas via consulta pública:

> *Art. 19. O órgão ou a entidade disponibilizará em sítio eletrônico a análise das informações e as manifestações recebidas no processo de consulta*

pública após a decisão final sobre a matéria.

Parágrafo único. O órgão ou entidade não está obrigado a comentar ou considerar individualmente as informações e manifestações recebidas e poderá agrupá-las por conexão ou eliminar as repetitivas e as de conteúdo não conexo ou irrelevante para a matéria em análise.

O referido Decreto estabelece que as considerações referentes às informações e manifestações recebidas via processo de participação social devam constar do Relatório de AIR, como realizado pela área técnica:

Art. 6º A AIR será concluída por meio de relatório que contenha:

VIII - considerações referentes às informações e às manifestações recebidas para a AIR em eventuais processos de participação social ou de outros processos de recebimento de subsídios de interessados na matéria em análise;

Muitas das manifestações, principalmente as advindas de cidadãos, trataram-se de opiniões, manifestações favoráveis e contrárias à atual proibição dos DEF e relatos de experiências e casos individuais. A ASREG, por meio da Coordenação de Assessoramento em Monitoramento e Avaliação de Resultado Regulatório (CMARR), com o apoio da Coordenação de Assessoramento em Análise de Impacto Regulatório (COAIR) desenvolveu um *software* estatístico de agrupamento dos principais argumentos dos cidadãos, único grupo com o número suficiente de contribuições para a análise estatística, com a geração de nuvens de palavras e dos principais argumentos. Tal *software* pode ser acessado por meio do seguinte link.

As manifestações do Setor Regulado e de outros atores que defendem a regularização dos DEF trataram principalmente dos temas: redução de riscos/danos; citação de países que teriam autorizado os DEF com tal alegação; mercado ilegal e impostos; segurança dos dispositivos; críticas à condução do processo regulatório e principalmente à desconsideração da Alternativa 3; alegação de ilegitimidade da Anvisa para tratar do tema; defesa da presença de aditivos nos dispositivos; tentativa

de desqualificação do corpo técnico; questionamento sobre a robustez e isenção do AIR, dentre outras. Estudos, cartas, revisão sistemática em defesa do uso dos DEF para a cessação e relatórios nacionais e internacionais foram apresentados para a defesa destes posicionamentos.

Como relação aos atores que defendem a manutenção da proibição dos DEF, também foram apresentados estudos, cartas e relatórios nacionais e internacionais com informações que defendem: a existência de risco dos DEF; a inexistência de evidências que sustentem as alegações de redução de risco/danos; a legalidade da RDC nº 46/2009; o impacto negativo dos DEF para as políticas de controle do tabaco; o apelo do produto aos mais jovens; informações sobre a prevalência de uso no Brasil, de acordo com pesquisas populacionais; a contaminação do ar por meio das emissões dos produtos; impacto ambiental; estratégias da indústria do tabaco; revisões sistemáticas com evidências de que os DEF não são úteis para a cessação, de que apresentam riscos, de que os jovens são mais suscetíveis a começarem o uso de produtos convencionais a partir do uso de DEF, dentre outras.

Quanto às manifestações advindas do Setor governamental, todas foram favoráveis à manutenção da proibição dos DEF e para tal foram apresentados argumentos que sustentassem este posicionamento. Quanto às instituições de ensino e pesquisa, houve tanto manifestações contrárias, quanto favoráveis, com as devidas justificativas apresentadas. As contribuições destes dois atores também versavam principalmente sobre os temas já descritos acima.

Atenciosamente,

Documento assinado eletronicamente por **Stefania Schimaneski Piras**, **Gerente-Geral de Registro e Fiscalização de Produtos Fumígenos Derivados ou Não do Tabaco**, em 30/06/2022, às 17:30, conforme horário oficial de Brasília, com fundamento no § 3º do art. 4º do Decreto nº 10.543, de 13 de novembro de 2020 http://www.planalto.gov.br/ccivil_03/_ato2019-2022/2020/decreto/D10543.htm.

A autenticidade deste documento pode ser conferida no site https://sei.anvisa.gov.br/autenticidade, informando o código verificador **1950075** e o código CRC **D2D4C822**.

ANVISA
Agência Nacional de Vigilância Sanitária

DESPACHO Nº 1022/2022/SEI/DIRE5/ANVISA

Processo nº 25351.911221/2019-74

Interessado: Quinta Diretoria

Assunto: **Relatório de AIR dos Dispositivos Eletrônicos para Fumar**

À ASREG

Faço referência ao DESPACHO Nº 179/2022/SEI/GGTAB/DIRE3/ANVISA (1950075), que se refere à manifestação da GGTAB ao DESPACHO Nº 1007/2022/SEI/DIRE5/ANVISA (1947177) para solicitar à Assessoria de Melhoria da Qualidade Regulatória (Asreg) a disponibilização no processo SEI nº 25351.911221/2019-74 do consolidado das contribuições recebidas na Tomada Publica de Subsídios referente ao Relatório de AIR dos Dispositivos Eletrônicos para Fumar que foi encaminhado para avaliação da área, para subsidiar a análise do Diretor do item 2.2.1 da RExtra 10/2022 agendada para 06/07/2022.

Atenciosamente,

Documento assinado eletronicamente por **Giselle Silva Pereira Calais**, **Assessor(a)**, em 30/06/2022, às 18:57, conforme horário oficial de Brasília, com fundamento no § 3º do art. 4º do Decreto nº 10.543, de 13 de novembro de 2020 http://www.planalto.gov.br/ccivil_03/_ato2019-2022/2020/decreto/D10543.htm.

A autenticidade deste documento pode ser conferida no site https://sei.anvisa.gov.br/autenticidade, informando o código verificador **1950676** e o código CRC **05F08066**.

Referência: Caso responda este Despacho, indicar expressamente o Processo nº 25351.911221/2019-74 SEI nº 1950676

Sigilo empresarial (art. 169 da Lei 11101/2005)

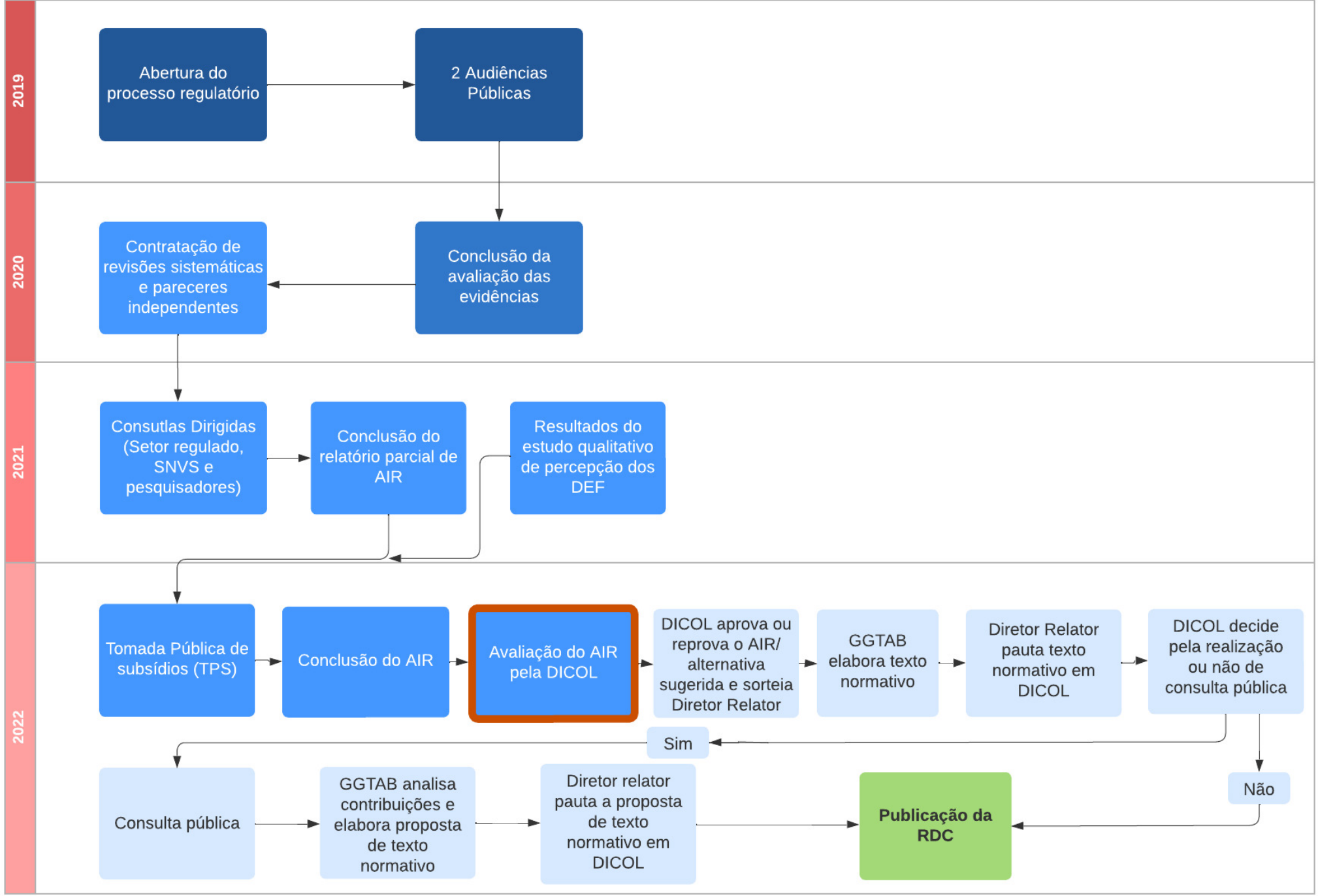
Avaliação de Impacto Regulatório - AIR

DEF

01/07/2022

ANVISA
Agência Nacional de Vigilância Sanitária

Processo regulatório



Processo regulatorio

- Etapas conduzidas em conjunto com a ASREG (oficinas);
- Adequação ao Decreto nº 10.411/2020 e demais normativas da Anvisa;
- 2 audiências públicas:
  - Setor regulado, órgãos governamentais, instituições de ensino e pesquisa, pesquisadores independentes, ONG e usuários de DEF;
  - Avaliação da qualidade das evidências apresentadas pela Fiocruz
- Pareceres independentes:
  - CETAB
  - Jonhs Hopkins/EUA
  - Universidade da Califórnia em São Francisco/EUA
  - OPAS
  - CDC/EUA

ANVISA
Agência Nacional de Vigilância Sanitária

Processo regulatorio

- 10 revisões sistemáticas (Faculdade de Medicina da USP):

  - Tipos de DEF;
  - Toxicidade
  - Impactos à saúde;
  - Segurança;
  - Prevalência;
  - Iniciação;
  - Cessação;
  - Produtos de Tabaco aquecido;
  - Prevalência – metanálise;
  - Covid-19.

Processo regulatório

- Consulta, via Assessoria Internacional, a 40 países sobre redução de risco;

- 3 Consultas Dirigidas:
  - Setor regulado;
  - Instituições de Ensino e Pesquisa;
  - Sistema Nacional de Vigilância Sanitária.

- Estudo qualitativo da percepção e padrão de uso entre usuários de DEF:
  - Realizado 2021 pela UFRJ e financiado pela OPAS;
  - 5 capitais;
  - 10 grupos focais de adultos e jovens.

Processo regulatório

- Informações coletadas pela GGTAB (fontes oficiais e referenciadas):

  - Prevalência e regulamentação em diversos países;
  - Posicionamento de Organismos internacionais (OMS, *Surgeon General*, CDC/EUA, Sociedade Europeia de Pneumologia, TFK, The Union);
  - Observatórios das estratégias da IT (Stanford, Universidade Bath – UK, SEACAT);
  - Levantamento das práticas de marketing internacional da IT com relação aos DEF.

ANVISA
Agência Nacional de Vigilância Sanitária

Manifestações da OMS

- 3 relatórios e um informe sobre a aprovação do iQOS pelo FDA (exposição reduzida);
- Não recomenda ENDS, ENNDS ou tabaco aquecido para cessação ou tratamento do tabagismo;
- Reconhece a toxicidade e os riscos à saúde causados por esses produtos;
- Manifestou-se perante a aprovação do iQOS pelo FDA: redução de exposição não significa redução de danos
- 2021 - relatório exaustivo ratificando os posicionamentos anteriores
    - Diversidade de dispositivos: <u>impossível</u> prever os riscos

ANVISA
Agência Nacional de Vigilância Sanitária

Redução de danos

- Falta de comprovação de que a redução de substâncias implica em redução de morbidades e mortalidade;

- *Uso dual*, tanto de cigarros eletrônicos quanto de produtos de tabaco aquecido e cigarros convencionais:
    - Japão: 72% usuários de dispositivos eletrônicos também usam cigarros;
    - Coréia:
        - 96,25% usam tabaco aquecido e cigarros;
        - 81,3% de usuários de tabaco aquecido usam também ENDS e cigarros (triplo)
    - Nova Zelândia: 63,9% usam ENDS e cigarros
    - Inglaterra: 50% usam ENDS e cigarros

- PHEngland: 23,7% (2018) para 39,2% (2020) usuários de ENDS > de 3 anos

ANVISA
Agência Nacional de Vigilância Sanitária

Redução de danos
(revisão sistemática USP)

- Quanto à possibilidade de os produtos de tabaco aquecido representarem redução de danos, quando comparados aos cigarros convencionais, há pouca pesquisa clínica relatada, sendo a maioria “in vitro” e “in vivo” (animais).

- Ensaios clínicos demonstraram eventos adversos semelhantes aos originados da exposição aos cigarros convencionais, são eles: cardiopulmonar, nasofaríngeo, neurológico e anomalias laboratoriais. Já a exposição secundária causou dor nos olhos, garganta e sensação de sentir-se doente.

- As evidências relatam que o uso de produtos de tabaco aquecido propicia a recaída ou iniciação ao tabaco combustível.

ANVISA
Agência Nacional de Vigilância Sanitária

Redução de danos – consulta internacional

- AINTE consultou **40 países** sobre a autorização de DEF e a permissão de alegações de risco reduzido:
  - 17 respostas:
    - 5 não autorizam a comercialização de DEF;
    - 12 autorizam comercialização, entretanto, em apenas em 3 é possível a menção de informações sobre a exposição à substâncias tóxicas e/ou alegações de saúde:
      - EUA: produtos de risco modificado (exposição reduzida - iQOS e dano reduzido - snus)
      - Reino Unido: não permite a comercialização de DEF com alegações de risco reduzido, mas para ENDS permitem a propaganda contendo alegações de saúde em outros meios, que não nas embalagens;
      - Filipinas: legislação em período de transição. Os produtos que aleguem redução de risco devem ter sua comprovação junto às autoridades sanitárias e seriam classificados como produtos farmacêuticos.

ANVISA
Agência Nacional de Vigilância Sanitária

Cessação

- ***Surgeon General***, parte do *U.S Department of Health and Human Services* - **Evidências científicas são inadequadas** para inferir que os cigarros eletrônicos aumentam a cessação ao tabagismo.

- ***European Respiratory Society*** (ERS) apresentou estudos e se posicionou quanto à **não existência de evidências** que apontem os HTP como ferramentas para cessação do tabagismo.

- Revisão sistemática do **INCA**, publicada em 2021: o uso de ENDS, quando comparado à terapia de reposição de nicotina (TRN), não apontou diferença na cessação do tabagismo;

- Revisão sistemática da **USP**: não foram encontradas evidências que suportem tal associação da cessação do tabagismo por meio do uso de produtos de tabaco aquecido;

- **OMS** não recomenda para cessação nenhum tipo de DEF;

- **Cessação x Risco populacional**: a cada 1 pessoa que deixasse de usar cigarros convencionais, 81 adolescentes e jovens adultos iniciariam o seu uso (Soneji et al, 2018)

ANVISA
Agência Nacional de Vigilância Sanitária

Riscos à saúde

- ENDS/ENNDS:
  - Sais de nicotina – maior risco de causar dependência;
  - Morbidades cardiovasculares, sistema nervoso central (convulsões), pulmonares (pneumonias inflamatórias agudas);
  - Porta de entrada para jovens aos cigarros convencionais (evidências conclusivas).

- Tabaco aquecido:
  - As evidências têm sido sustentadas por desfechos intermediários e não clínicos;
  - Quantidade de nicotina semelhante aos cigarros convencionais;
  - Geração de substâncias não existentes nos produtos convencionais e outras em maior nível;
  - Danos inflamatórios pulmonares (pneumonia aguda) e presença de risco cardiovascular.

- **Não há estudos dos riscos à saúde a médio e longo prazos para qualquer tipo de DEF**

ANVISA
Agência Nacional de Vigilância Sanitária

Toxicidade

- *E-cigarette, or vaping, product use-associated lung injury* (EVALI):

  - Epidemia ocorrida em 2019;
  - 2.807 internações e 68 mortes – EUA;
  - Cigarros eletrônicos com refis líquidos: indícios que tenha sido a vitamina E e o THC a causa principal, entretanto, CDC não concluiu;
  - Há casos clínicos publicados que correlacionam pneumonias inflamatórias também aos produtos de tabaco aquecido.

Toxicidade – iQOS - (PMTA FDA)

- Níveis de nicotina iguais aos cigarros convencionais

- 80 substâncias presentes em maior concentração no iQOS do que no cigarro convencional, 4 possivelmente carcinogênicas, 30 consideradas pela PMI como geralmente seguras (4 causam irritação, sensibilização e depressão respiratória e para as outras 26, os efeitos toxicológicos de sua inalação são desconhecidos, assim como a carcinogenicidade e genotoxicidade – 11 delas tem potencial genotóxico) e 46 sendo a maior parte aditivos.

- 46 substâncias: 8 são potencialmente carginogênicas e/ou genotóxicas;
  - "*the applicant indicates that 19 of the 80 chemicals that were either unique to Heatstick aerosols or found at higher concentrations than in 3R4F produced a structural alert for genotoxicity and 20 more GRAS compounds have potential health effects.*"

- Conclusão FDA – 30 substâncias:
  - "*The data provided by the applicant is not sufficient to support their conclusion that these compounds pose no risk to IQOS users; however, although there is potential for genotoxicity with some of these compounds, the exposure levels appear low and the available data does not preclude a conclusion the products are appropriate for protection of public health.*"

ANVISA
Agência Nacional de Vigilância Sanitária

FDA

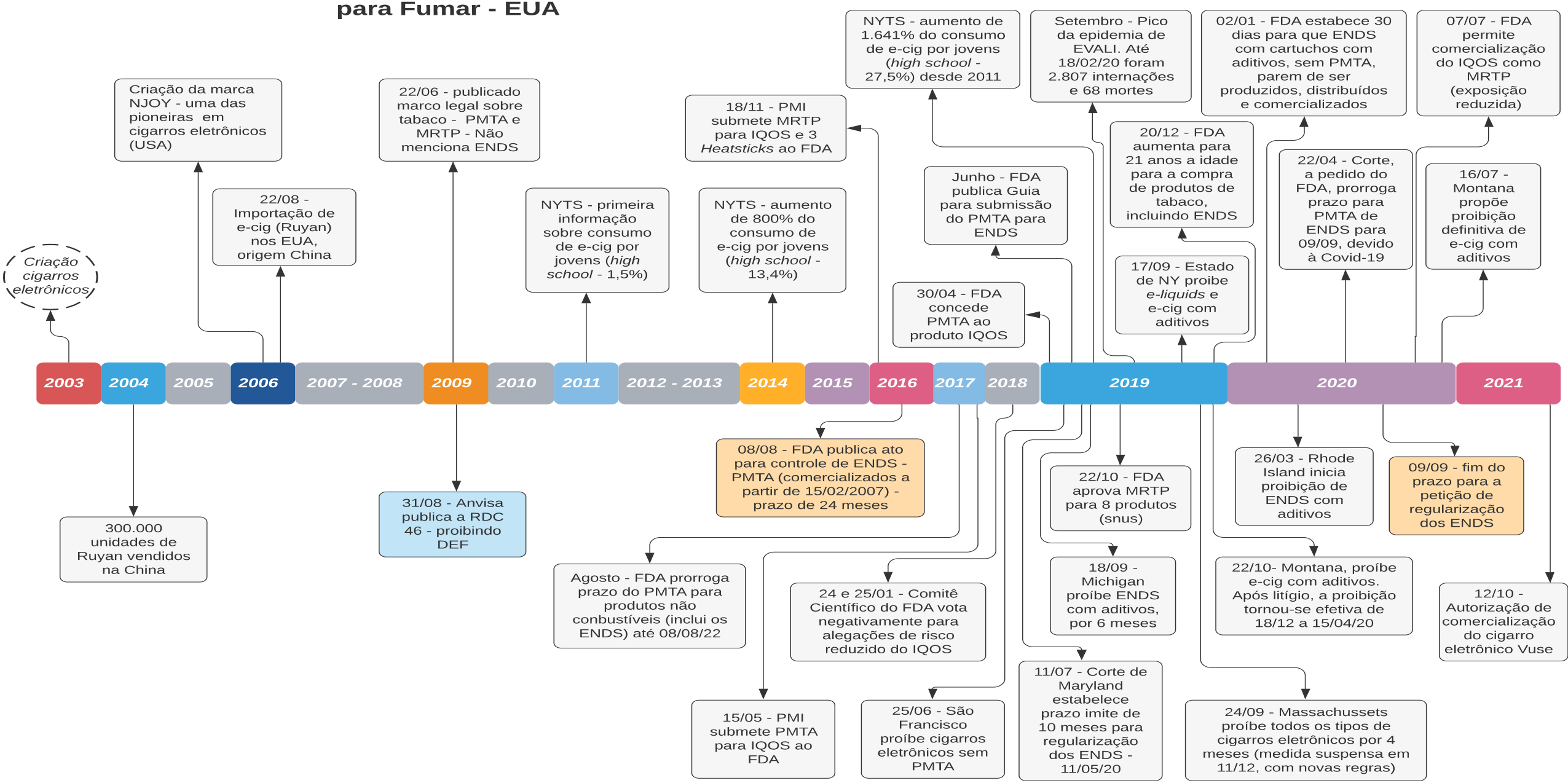
- Regulamentação dos ENDS:
  - Ato 2016 (prazo de 2 anos para entrar em vigor);
  - 08/2018 o FDA prorrogou o prazo para 2022;
  - Justiça determinou que o prazo fosse maio/2020;
  - Devido à pandemia o prazo final para protocolo foi setembro/2020;

- PMTA - Aprovação da comercialização do iQOS em 2019;

- MRTP - risco modificado (menores emissões) em 2020:
  - substâncias em maior quantidade do que as emitidas pelos cigarros convencionais e que “pesquisas adicionais devem ser conduzidas para melhor caracterizar o potencial impacto destas exposições” (tradução livre);
  - os *heatsticks* são produtos novos e com consequências à saúde de longo prazo ainda não estabelecidas. A empresa deve conduzir rigorosos estudos toxicológicos computacionais usando modelos de genotoxicidade e carcinogenicidade.

ANVISA
Agência Nacional de Vigilância Sanitária

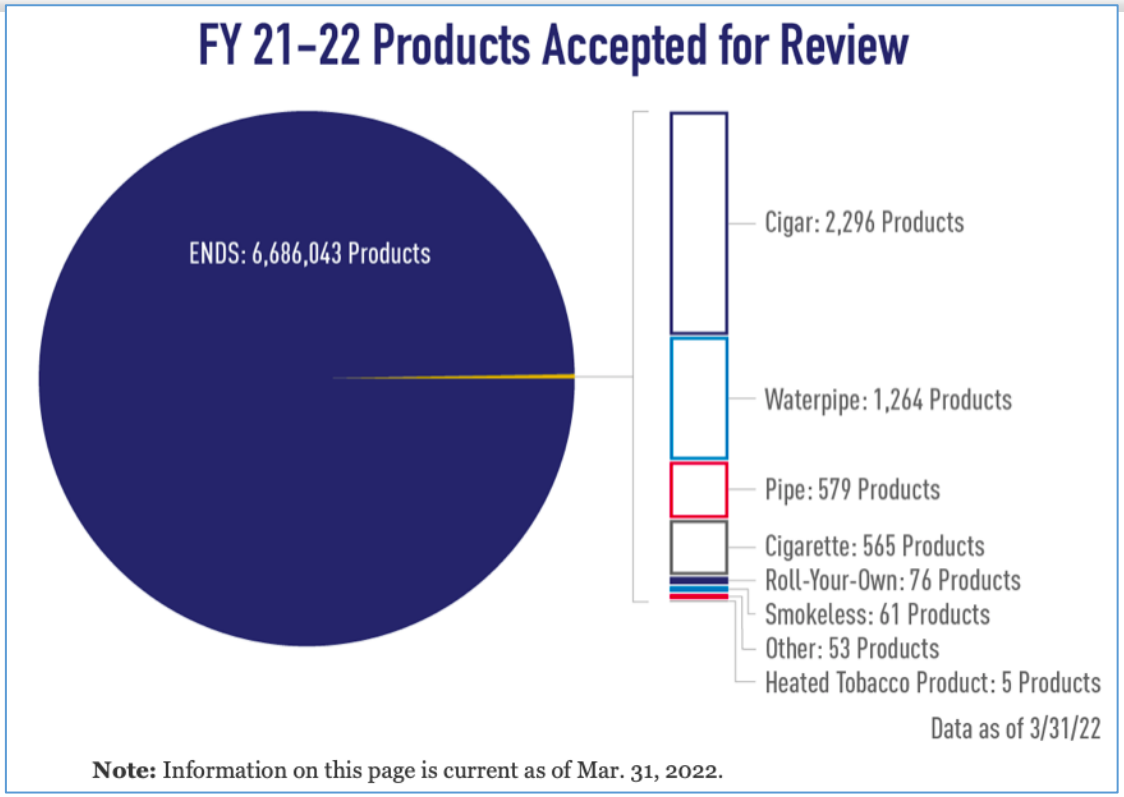
Regulamentação dos Dispositivos Eletrônicos para Fumar - EUA



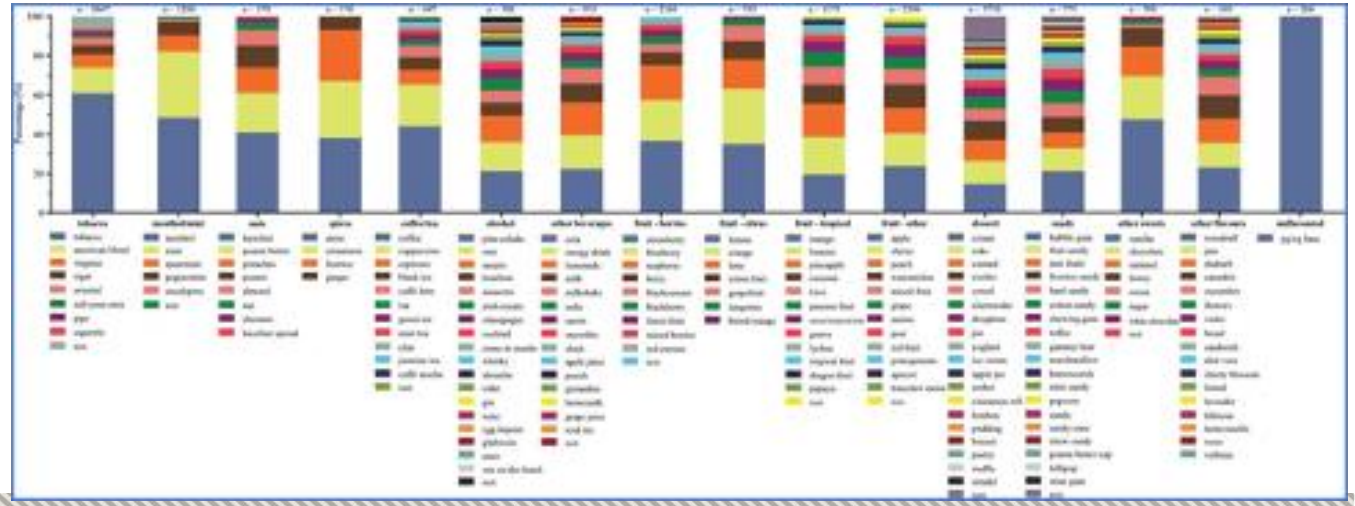
Diversidade de produtos

Estudo holandês: 13 categorias e 90 subcategorias de aditivos





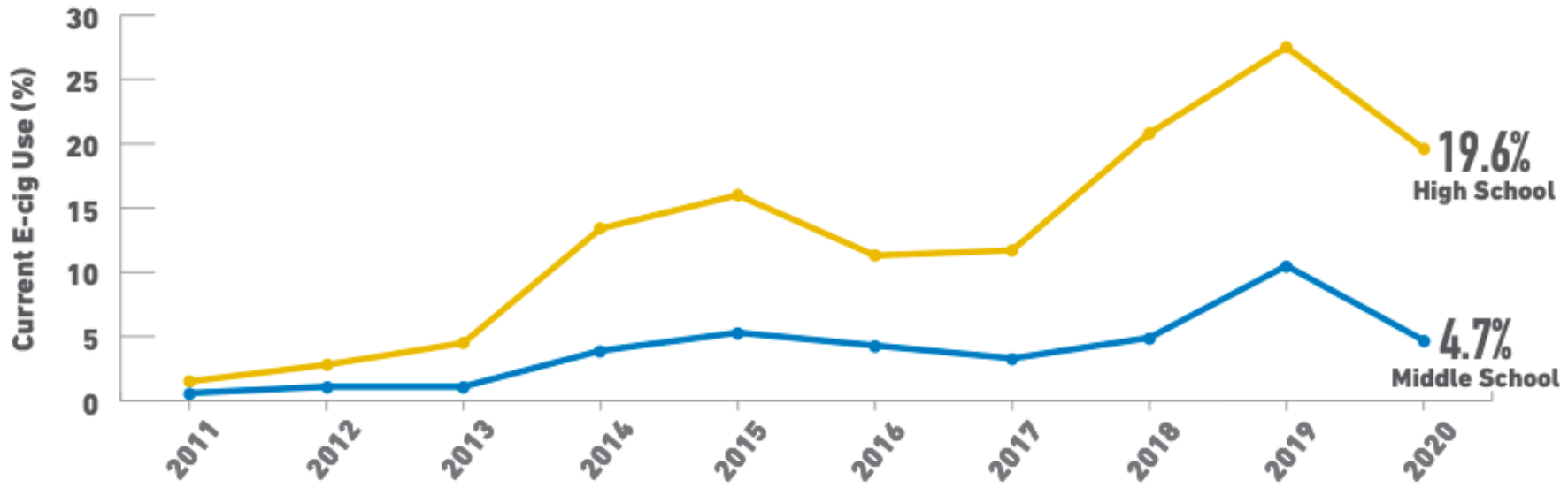
Holanda: 20.000 e-liquidos e 250 flavorizantes únicos



FDA: **58.000** pedidos ENDS - até fevereiro/2021
6.686.043 pedidos ENDS – até março/2022

Prevalência USA

- Refis líquidos: aumento do uso ao longo dos anos, sendo o mais expressivo de 2017 a 2019



- Tabaco aquecido: poucos dados pois o início da comercialização ocorreu em 2019

ANVISA
Agência Nacional de Vigilância Sanitária

Prevalência Canadá

- **Alteração da regulamentação em maio/2018**: cigarros eletrônicos foram regularizados
- Aumento expressivo da experimentação e do uso (CSTADS): principalmente por *marketing* da IT (Health Canada)

2014 - 2015		2016-2017		2018 -2019	
Canadá	17,7%	Canadá	22,8%	Canadá	33,9%
Grades 6 - 9	10,1%	Grades 7 - 9	12,6%	Grades 7 - 9	21,0%
Grades 10 - 12	27,1%	Grades 10 - 12	**32,9%**	Grades 10 - 12	**46,8%**

Experimentação

2014 - 2015		2016-2017		2018 -2019	
Canadá	**5,7%**	Canadá	**10%**	Canadá	**20,2%**
Grades 6 - 9	3,2%	*Grades* 7 - 9	5,4%	*Grades* 7 - 9	11,1%
Grades 10 - 12	8,9%	*Grades* 10 - 12	14,6%	*Grades* 10 - 12	29,4%

Uso

ANVISA
Agência Nacional de Vigilância Sanitária

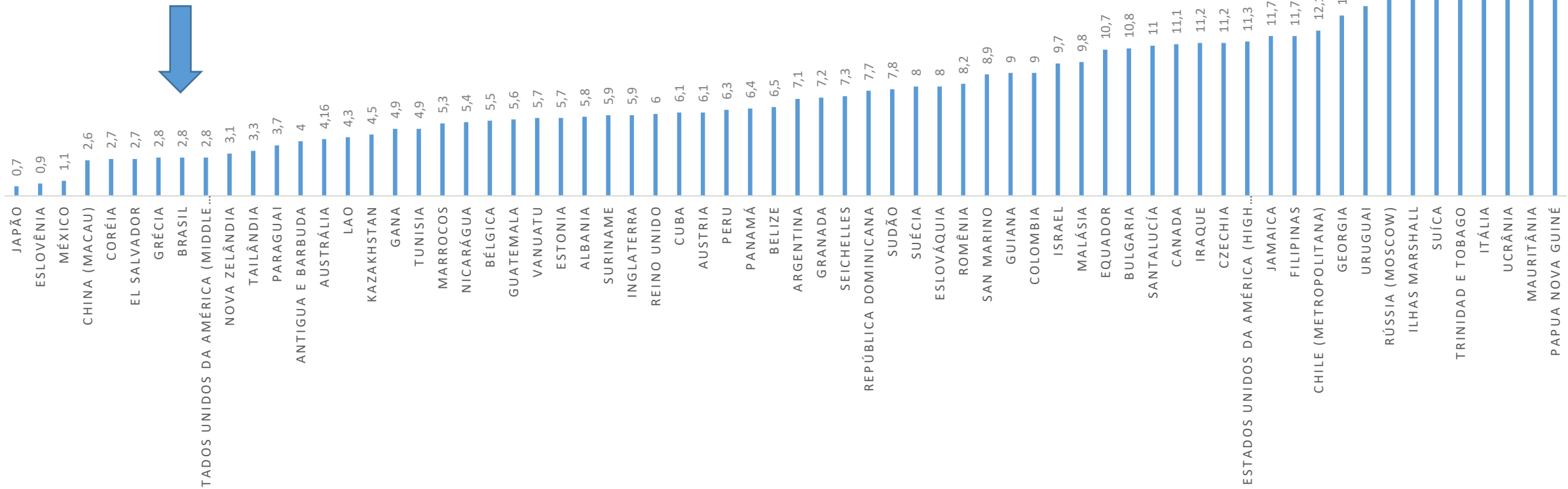
Prevalência Brasil

Pesquisa	Periodicidade	Ano (linha de base)	Faixa etária	Prevalência
Pesquisa Nacional de Saúde (PNS)	3 anos	2019	15 anos ou mais	0,6% utilizam dispositivos eletrônicos com nicotina líquida ou folha de tabaco picado
Vigitel	Anual	2019	18 anos ou mais	2,32% fazem uso diário ou ocasional
Pesquisa Nacional de Saúde do Escolar (PeNSE)	Eventual	2019	13 a 17 anos	2,8% fazem uso atual de cigarros eletrônicos
Vigitel	Anual	2020	18 anos ou mais	2,54%
Vigitel	Anual	2021	18 anos ou mais	2,24%
Datafolha	Eventual	2021	18 anos ou mais	0,22%
Covitel	----	2022	18 anos ou mais	2,5%

- 2015: Fiocruz – 0,43% (fez uso de cigarros eletrônicos nos últimos 12 meses)
- 2018: Ibope - 0,3% (incidência de uso de cigarros eletrônicos - 18 a 64 anos)

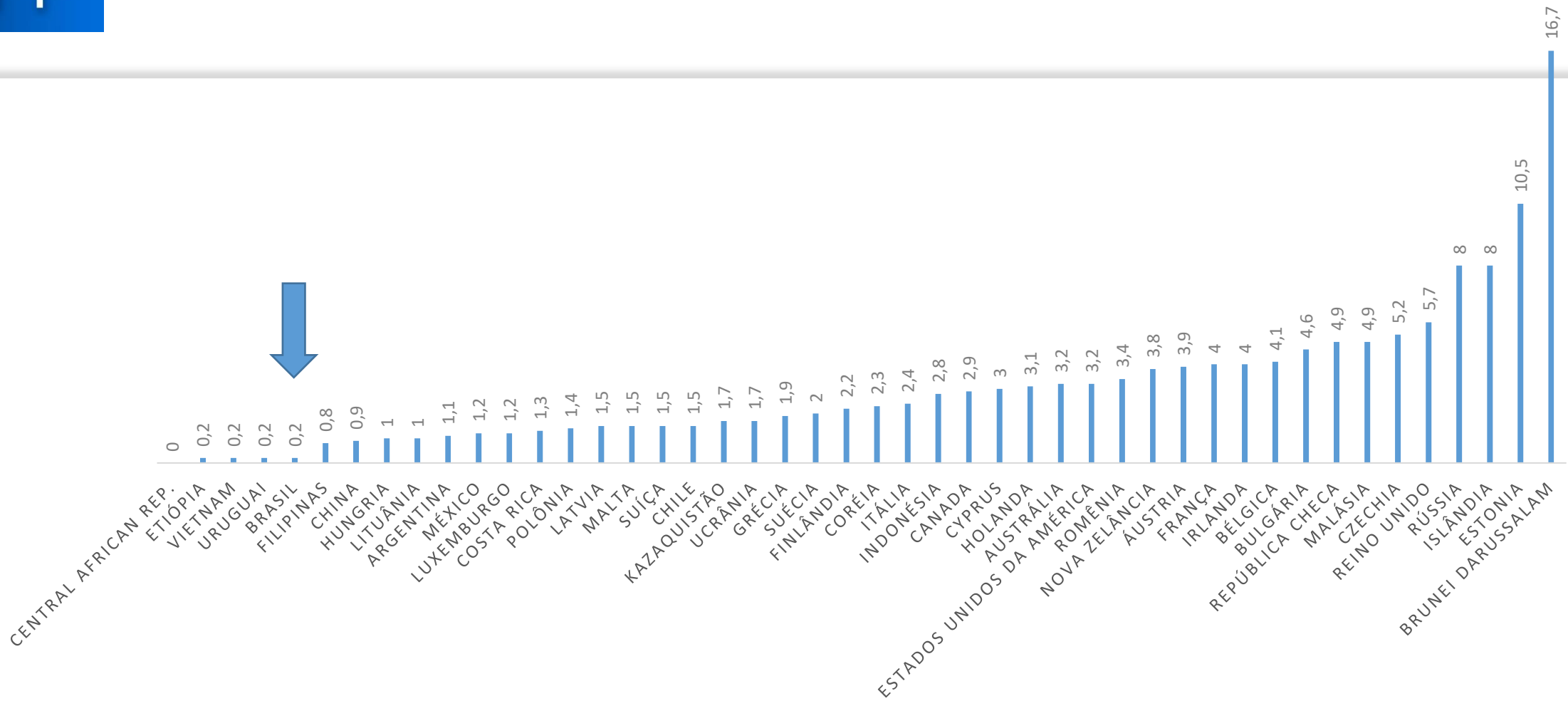
ANVISA
Agência Nacional de Vigilância Sanitária

PREVALÊNCIA DE USO DE CIGARROS ELETRÔNICOS ENTRE JOVENS



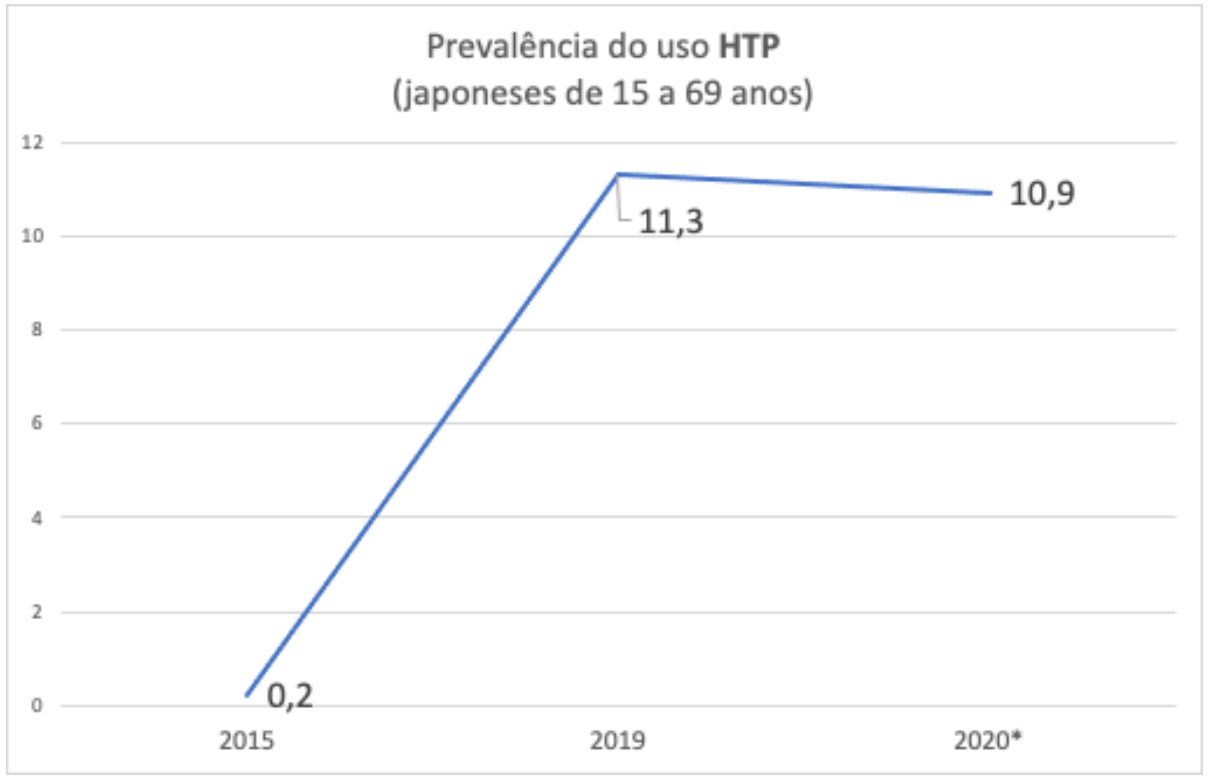
ANVISA
Agência Nacional de Vigilância Sanitária

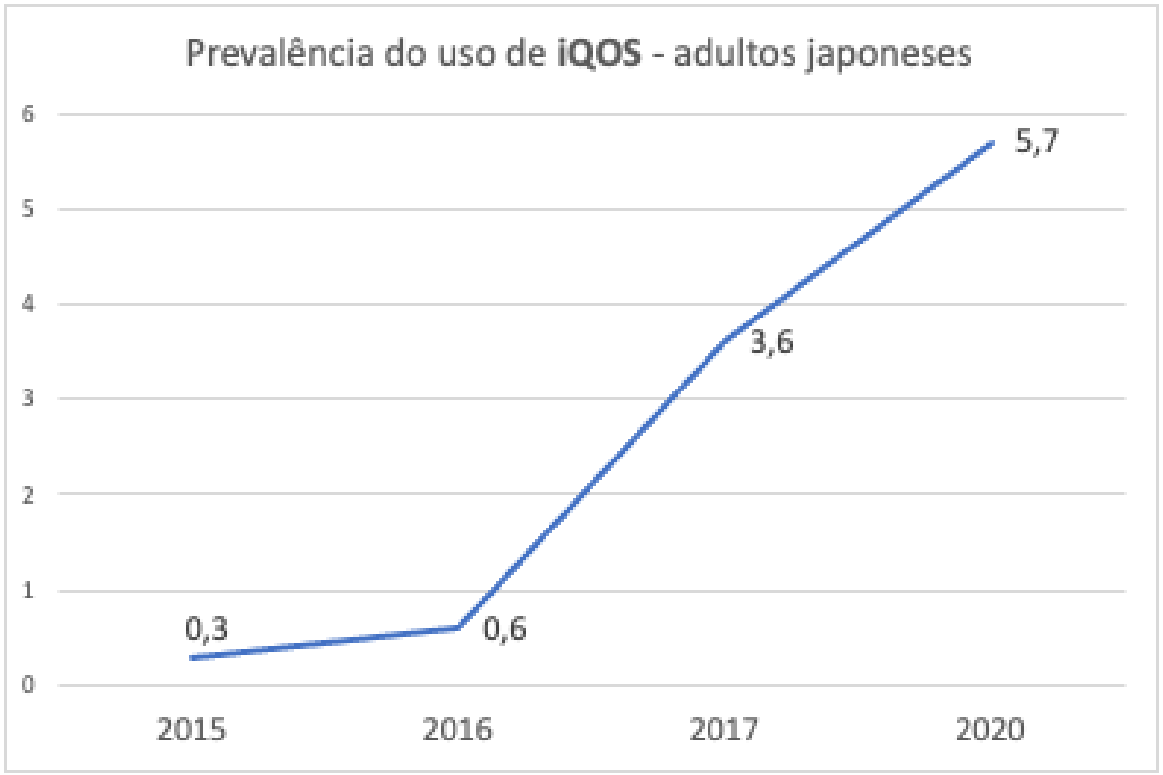
PREVALÊNCIA DE USO DE CIGARROS ELETRÔNICOS ENTRE ADULTOS



ANVISA
Agência Nacional de Vigilância Sanitária

Prevalência Tabaco aquecido - Japão





ANVISA
Agência Nacional de Vigilância Sanitária

Prevalência Tabaco aquecido – demais países

País	Ano	Faixa etária	Prevalência
Coréia do Sul	2018	12 a 18	2,8
Itália	2019	≥ 15 anos	1,1
Romênia	2017	13 a 15	3,1
	2018	adultos	1,3

Inglaterra				
	2017	2018	2019	2020
adultos	0,1	0,4	0,2	0,3
11 a 18 anos				0,5

EUA			
	2016	2017	2020
adultos	0,5	1,1	
jovens ensino médio			1,4

Hong Kong		
	2017	2020
jovens fumantes	5,7	37,9

ANVISA
Agência Nacional de Vigilância Sanitária

Cenário regulatório internacional

Institute for Global Tobacco Control (IGTC - JHU)

- 101 países regulam os cigarros eletrônicos e 58 os produtos de tabaco aquecido, seja por banimento ou restrições à venda. Aponta estratégias de *marketing* de cigarros eletrônicos para adolescentes e jovens adultos e o de produtos de tabaco aquecido para jovens

- **Cigarros eletrônicos:**
  - 30 países proíbem todos os cigarros eletrônicos, 4 apenas cigarros eletrônicos com nicotina e 67 regulam a venda/uso destes produtos
  - Japão proíbe os cigarros eletrônicos que contém nicotina

- **Tabaco aquecido:**
  - 12 países proíbem tais produtos, 46 regulam a venda/uso, 6 não regulam tais produtos e 9 não possuem regulamentações claras.
  - França, Reino Unido, Arábia Saudita e Eslovênia excluem os HTP de suas políticas de embalagens padronizadas e a Alemanha aplica menor taxação e não exige as imagens de advertência para os HTP.

ANVISA
Agência Nacional de Vigilância Sanitária

Consultas dirigidas

(Empresas fabricantes, SNVS e Pesquisadores)

- Empresas:

  - **Tabaco aquecido:**

    • 18 países da União Européia (66,6%) exigem **apenas uma notificação prévia** para que haja a comercialização de produtos de tabaco aquecido, dentre eles, **Reino Unido, Itália, Espanha, França, Holanda, Suécia e Dinamarca**. Também não há autorização formal no **Japão, Coréia do Sul, Rússia e Turquia**;

    • a **comercialização na Rússia foi iniciada antes que houvesse regulamentação para estes produtos.** Em países como **Azerbaijão, Sérvia, Cazaquistão e Ucrânia** há comercialização de HTP, entretanto, **não há regulamentação**.

Consultas dirigidas

(Empresas fabricantes, SNVS e Pesquisadores)

- Empresas:

  - **Cigarros eletrônicos com refis líquidos:**

    •**Ausência de autorizações** formais para a venda no **Canadá, Israel, Portugal, Nova Zelândia, Barhein, Emirados Árabes, Arábia Saudita, África do Sul e Suíça**. Foi evidenciado o comércio destes dispositivos (com e-liquidos) na Colômbia, país que não tem normativa que os regulamente.

    • DEF com e-líquidos começaram a ser comercializados em países, **antes de qualquer regulamentação** sobre tais produtos, tais como: **Estados Unidos, Reino Unido, Polônia, México, Nova Zelândia, Barhein, Alemanha, Hungria e Itália**.

ANVISA
Agência Nacional de Vigilância Sanitária

Consultas dirigidas

(Empresas fabricantes, SNVS e Pesquisadores)

- Philip Morris Brasil:

  • **enviou informações somente** sobre o produto de tabaco aquecido comercializado nos **EUA e na União Européia** (bloco econômico que corresponde a 25 países), entretanto, no site da empresa há a informação de que o produto iQOS se encontra comercializado em 63 países (https://www.pmi.com/smoke-free-products/iQOS-our-tobacco-heating-system);

  • **não foram enviados dados** relativos ao cigarro eletrônico com e-líquido e sistema de *bluetooth*, denominado de **iQOS VEEV**, lançado pela PMI em alguns mercados no ano de 2020. Em breve consulta à internet foram identificados sites com menção a este produto na República Checa, Itália e Nova Zelândia

Consultas dirigidas

(Empresas fabricantes, SNVS e Pesquisadores)

Souza Cruz (BAT):

- foram enviadas informações relativas aos produtos Vype/Vuse e Glo em 35 países. Conforme site do fabricante, relativo ao produto Glo (https://www.discoverglo.com/) foi detectada a ausência de informações referentes a 2 países e quanto ao produto Vype/Vuse (https://www.vuse.com/) não foram evidenciadas informações de 1 país.

- SNVS: apontaram impactos, mas com poucas participações;

- Pesquisadores de instituições de ensino, pesquisa e órgãos governamentais: a maioria apontou impacto negativo nas políticas de controle do tabagismo, entretanto, não há estudo com cenários possíveis diante de uma eventual liberação dos DEF

ANVISA
Agência Nacional de Vigilância Sanitária

Estudo com grupos focais

Feito no Brasil - Conduzido por pesquisadora da UFRJ

- 10 grupos focais (6 participantes cada);
- online em 5 capitais brasileiras (São Paulo, Curitiba, Campo Grande, Teresina e Porto Velho);
- 2 grupos: adultos jovens (18 a 28 anos) e adultos (35 anos ou mais). Ambos usuários de DEF;
- Objetivo: avaliar as percepções de risco frente aos dispositivos, a atratividade, as crenças, as motivações para a iniciação, os padrões de uso e suas razões.

- resultados:
  - os usuários não se percebem como fumante e enxergam DEF como produtos menos prejudiciais à saúde;
  - os aditivos de aroma e sabor exercem papel imposrtante nos DEF;
  - há apelo de moda e status social aliados ao uso de DEF;
  - usuários fazem uso dual de DEF e cigarros convencionais;
  - o início da utilização ocorreu antes dos 18 anos para alguns usuários;
  - houve relato de uso dos produtos em ambientes fechados, uso das redes sociais como fonte de informação sobre os produtos, entre outros.

ANVISA
Agência Nacional de Vigilância Sanitária

Revisões sistemáticas USP

- As evidências encontradas por meio das revisões sistemáticas corroboram com as pesquisas e levantamentos realizados pela GGTAB:
  - Toxicidade
  - Riscos à saúde
  - Intoxicações e acidentes com equipamentos
  - Ineficácia no apoio à cessação (evidências controversas e incertas)
  - Uso dual
  - Iniciação e recaída ao tabagismo
  - Riscos populacionais (uso de cigarros eletrônicos no Reino Unido, de 2006 a 2016, e não encontrou associação significativa entre o uso destes dispositivos e as taxas de tabagismo e consumo diário de cigarros, concluindo que, caso haja algum benefício nesse uso, o efeito populacional provavelmente seria muito pequeno)
  - Vulnerabilidade dos mais jovens
  - Riscos relacionados à COVID-19

ANVISA
Agência Nacional de Vigilância Sanitária

Revisões sistemáticas USP (metánalise)

- Prevalência do uso de DEF:
  - analisados 49 estudos, em um total de 2.000.000 de indivíduos. Os estudos foram divididos em 3 períodos: 2009 a 2012; 2013 a 2016 e 2017 a 2019. As prevalências do uso de DEF entre jovens foram, respectivamente, 32,8%, 33,1% e 22,3%. O comportamento da prevalência do uso destes dispositivos entre adultos diminuiu entre os dois primeiros períodos: 2005 - 2012 (14,2%) e 2013 - 2016 (4,7%) e aumentou no período mais recente 2017 – 2019 (8,6%).

- DEF mais prevalente:
  - analisadas 6 publicações, totalizando 100.000 indivíduos estudados. Chance 5,8 vezes maior de utilização DEF com sabor (aditivos) do que sem sabor. Aumento de 12,2% no uso de dispositivos de sistema aberto. A prevalência de uso do dispositivo JUUL foi de 41,3%.

ANVISA
Agência Nacional de Vigilância Sanitária

Revisão sistemática USP – Tabaco aquecido

- Evidências de qualidade baixa ou muito baixa
- Pouca literatura sobre o uso e segurança
- Poucas publicações sobre a segurança de seus componentes, especificações e uso frequente
- Não foram encontradas evidências de acidentes
- Poucos relatos de intoxicações exógenas
- Produtos liberam níveis mais baixos de substâncias tóxicas, quando comparados aos cigarros convencionais
- Desconhecimento das consequências do uso destes produtos à saúde e sobre o hábito de fumar
- Maioria das pesquisas (52%) são patrocinadas pela indústria do tabaco - com ou sem conflitos de interesse, as produções apresentam baixa qualidade, pois a maior parte são estudos “in vitro” e em animais. Dos poucos estudos clínicos em humanos, foram medidos desfechos intermediários, indiretamente associados a biomarcadores, sem que houvesse a mensuração no segmento, com desfechos clínicos relevantes à saúde dos indivíduos.

ANVISA
Agência Nacional de Vigilância Sanitária

Revisão sistemática USP – Tabaco aquecido

- Evidências quanto aos riscos e impactos à saúde têm sido sustentadas por desfechos intermediários e não clínicos, ausência de estudos de longo prazo
- Consequências prejudiciais da exposição ao aerossol dos produtos de tabaco aquecido
- Associado à pneumonia eosinofílica aguda (AEP)
- Marcas que disponibilizam refis com THC, *Cannabis*, Canabidiol (CBD) e flores diversas, além de refis vazios para que o usuário os preencha.
- Prevalência varia de 0,1% a 10%, podendo chegar a 40% entre indivíduos fumantes. Países registraram aumento no uso destes produtos de 2 a 60 vezes, após o início de sua comercialização
- Uso duplo com cigarros convencionais varia de 60 a 90%.
- Faltam estudos sobre a limitação da dependência à nicotina por meio do uso destes produtos. Resultados sugerem que uma nova população viciada em nicotina pode ser criada a partir do uso destes produtos

ANVISA
Agência Nacional de Vigilância Sanitária

Publicidade e Promoção

- Influenciadores
- Redes sociais: destaque para o produto Glo e Vuse
- Dossiê Stanford sobre as estratégias internacionais da PMI para promoção do iQOS
- Formula 1
- Eventos culturais
- Moda
- Lojas atrativas
- Festas
- Responsabilidade social
- Marketing específico durante a COVID-19
- Lobby junto a governos para impedir ou retardar o controle sobre os produtos, assim como para a permissão de sua comercialização (CETAB/FIOCRUZ, SEATCA, Bath, Stanford, OMS)
- Ações especificamente dirigidas a crianças e adolescentes
- Divulgação em TV (iQOS no Japão)

ANVISA
Agência Nacional de Vigilância Sanitária

Percepção de risco

- Atratividade pela tecnologia;
- Busca por *status* e sofisticação;
- Intenção de reduzir o consumo ou parar de fumar;
- Curiosidade;
- Intenção de uso em ambientes fechados (iQOS friendly places)
- Crença de que são produtos menos danosos do que os cigarros convencionais;
- Parecer USP: estudos apresentam riscos relativos aos aditivos (flavorizantes), por aumentarem o apelo e reduzirem a percepção de risco dos produtos, em especial entre jovens e novos fumantes;
- Falta de conhecimento dos riscos (ausência de campanhas educativas);
- Estudo qualitativo está sendo conduzido pela UFRJ, com financiamento da OPAS, para avaliar as percepções de risco, crenças e motivações de usuários para o uso dos DEF - 5 capitais: São Paulo, Curitiba, Campo Grande, Teresina e Porto Velho.

ANVISA
Agência Nacional de Vigilância Sanitária

Exemplos de *marketing*

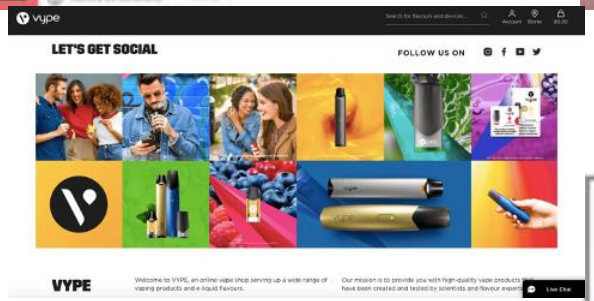
- Links para festas e eventos
  - https://www.youtube.com/watch?v=URBLgucQIaI
  - Anexo do AIR contém dezenas de links semelhantes
- Uso de redes sociais
- Influenciadores digitais
- Propagandas em mídia paga, eletrônica e impressa
- Publicidade destinada a jovens
- Financiamento de estudos
- Patrocínios de shows, eventos culturais e esportivos
- Marketing especifico para o período pandêmico
- Lobby e interferências em outros países (regulamentações diferenciadas)

Exemplos de publicidade, promoção e propaganda





















ANVISA
Agência Nacional de Vigilância Sanitária

Algumas manifestações externas (apoio)

- INCA
- Fiocruz
- Fundação do Câncer e InCOR (Divisão de Pneumologia)
- Associação Médica Brasileira (e mais de 40 sociedades médicas) e CFM (campanha contrária aos DEF)
- *International Union Against Tuberculosis and Lung Disease - The Union*
- *Johns Hopkins*
- ACT Promoção da Saúde
- *Campaign for Tobacco Free Kids*
- *Fundación Interamericana del Corazón*
- *Corporate Accountability*
- Ministério Público do Paraná, Defensoria Pública do Estado de SP
- ABEAD e ABRASCO

(contrárias)

- *Tobacco Harm Reduction Brasil* (THR)
- Souza Cruz (BAT)
- Philip Morris Brasil e PMI
- JTI
- Abifumo
- Sinditabaco-BA
- Afubra
- Institutos nacionais e internacionais– redução de danos
- ONGs de *vapers*

ANVISA
Agência Nacional de Vigilância Sanitária

Tomada Pública de Subsídios - TPS

- Realizada de 11/04 a 10/06/2022;
- Etapa não obrigatória, mas realizada para ampliar ainda mais a participação social;

Identificação	Quantidade	Percentual
Cidadão	1522	94,7%
Organização não governamental	31	1,9 %
Instituição de ensino e pesquisa	26	1,6 %
Setor Regulado	18	1,1 %
Setor Governamental	10	0,6 %
Total	1607	

ANVISA
Agência Nacional de Vigilância Sanitária

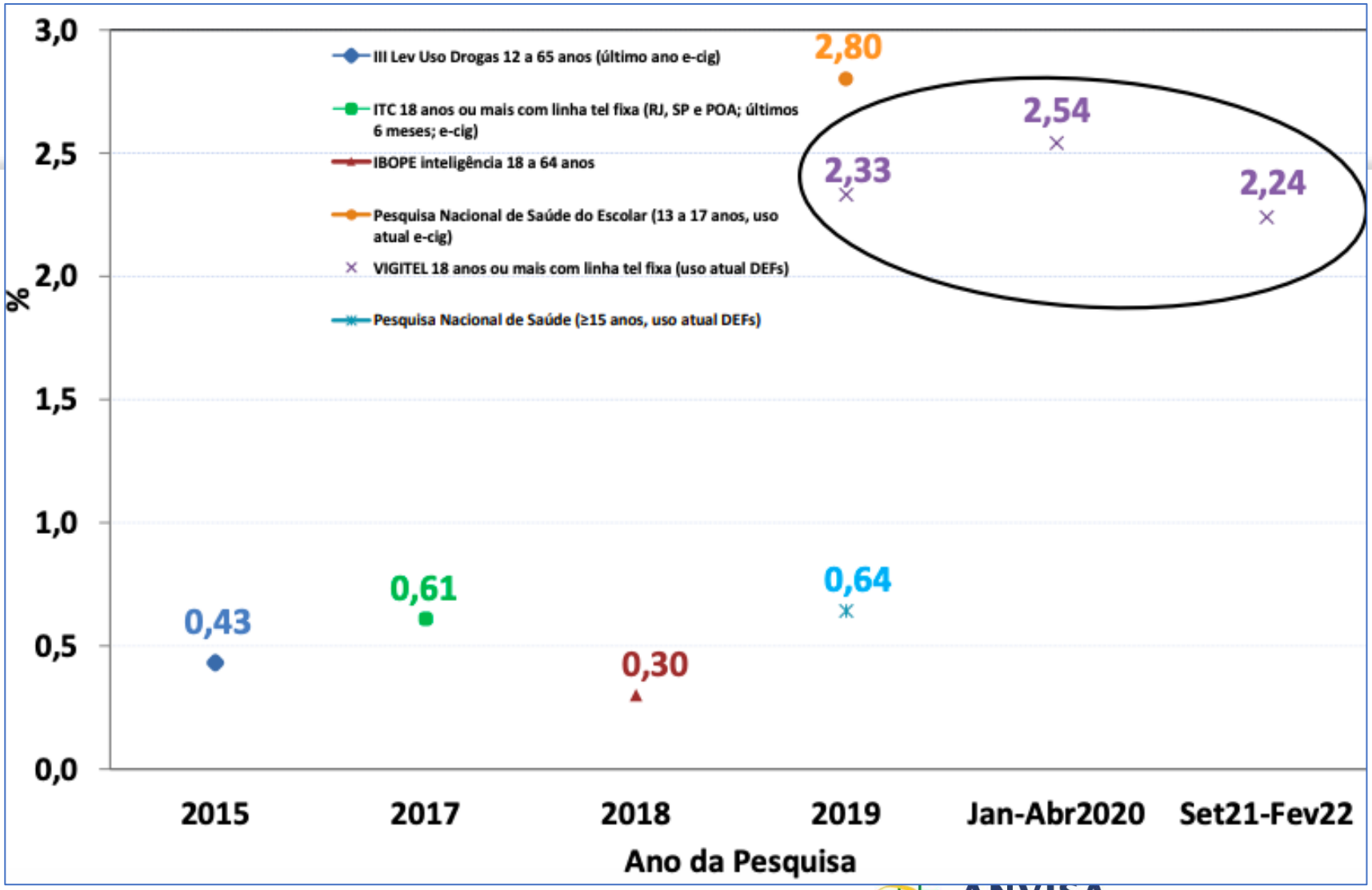
Principais temas

- mercado ilegal (produtos disseminados) e impostos;
- redução de riscos/danos;
- citação de países que teriam autorizado os DEF com tal alegação;
- segurança dos dispositivos;
- críticas à condução do processo regulatório e principalmente à desconsideração da Alternativa 3;
- alegação de ilegitimidade da Anvisa para tratar do tema;
- defesa da presença de aditivos nos dispositivos;
- tentativa de desqualificação do corpo técnico;
- questionamento sobre a robustez e isenção do AIR;
- tratamento diferenciado para os produtos de tabaco aquecido.

ANVISA
Agência Nacional de Vigilância Sanitária

Mercado ilegal

- Prevalência - Brasil:
- Pesquisa Covitel - Interpretação correta dos dados;
- Pesquisas Vigitel (capitais 2019 a 2021)



ANVISA
Agência Nacional de Vigilância Sanitária

Redução de Danos

- Maior alegação dos atores que pleiteiam a regularização dos DEF;
- Não há evidências de que qualquer tipo de DEF cause redução de danos;
- Redução de emissões não se caracteriza automaticamente em menor dano;
- Nenhum país citado autoriza a veiculação de informações de dano reduzido, ao contrário das alegações recebidas:
    - EUA, Reino Unido, Austrália, Nova Zelândia, Espanha, Canadá, União Européia

- Trecho da aprovação do iQOS pelo FDA:

"é razoavelmente provável que estudos subsequentes apontem uma redução mensurável na morbidade e mortalidade entre usuários de tabaco" e,
"é esperado que a emissão da autorização de modificação da exposição beneficie a saúde da população como um todo, levando em consideração tanto os usuários de produtos do tabaco quanto as pessoas que atualmente não usam produtos do tabaco".

ANVISA
Agência Nacional de Vigilância Sanitária

Revisões sistemáticas

Cochrane, *Electronic Cigarettes for Smoking Cessation* (09/2021)

- Evidência **moderada**: de que os cigarros eletrônicos com nicotina aumentam os índices de cessação quando comparados aos sem nicotina e à terapia de reposição de nicotina.

- Abstinência de cigarros por pelo menos seis meses ou marcadores de segurança avaliados após pelo menos uma semana de uso do dispositivo, ou ambos.

- Os pesquisadores apontam que mais estudos são necessários e indicam como limitações a imprecisão das evidências diante do baixo número de estudos clínicos randomizados e relatam que são necessárias mais evidências sobre os efeitos dos cigarros eletrônicos, pois o estudo mais longo da revisão tinha 2 anos. Destacam também que mais evidências são necessárias principalmente para se avaliar os efeitos dos novos tipos de cigarros eletrônicos, que disponibilizam/entregam melhor a nicotina do que os mais antigos.

- não há menção sobre a cessação completa do uso de nicotina, pois os resultados demonstram uma temporária migração (pois não já estudos de longo prazo) para o cigarro eletrônico, portanto, mesmo em curto prazo o indivíduo continua utilizando nicotina.

ANVISA
Agência Nacional de Vigilância Sanitária

Revisões sistemáticas

Universidade da Austrália (04/2022)

- Evidências **conclusivas**: EVALI; queimaduras e injúrias; envenenamento de crianças; toxicidade por nicotina; aumento material particulado no ar; convulsões;

- Evidências **fortes**: pessoas que nunca fumaram e começam a usar e-cig tem 3x mais chance de iniciar o uso de cigarros convencionais; e não fumantes que usam e-cig também tem a mesma probabilidade de se tornarem usuários correntes;

- Evidências **substanciais**: entre não fumantes os e-cig podem causar dependência; incêndios e resíduos ambientais;

- Evidências **moderadas**: entre fumantes o uso de cigarro eletrônico com nicotina aumenta a frequência cardíaca, a pressão arterial sistólica e diastólica e a rigidez arterial aguda; irritação na garganta, tosse, tontura, dor de cabeça e náusea.

- Evidências **limitadas**: os cigarros eletrônicos com nicotina (base) sejam mais eficazes para a cessação do que as terapias de reposição de nicotina.

ANVISA
Agência Nacional de Vigilância Sanitária

Revisões sistemáticas

Scientific Committee on Health, Environmental and Emerging Risks (SCHEER) da Comissão Européia (04/2021)

- **Evidências fortes**: que a nicotina dos e-líquidos causa dependência; que os aditivos têm um papel relevante na atratividade e iniciação ao uso de cigarros eletrônicos; que há riscos de envenenamento, queimaduras e explosões;

- **Evidências moderadas**: do risco de irritação e dano no trato respiratório com o uso cumulativo; de ocorrer impacto de longo prazo no sistema cardiovascular; de que a exposição de pessoas ao aerossol pode causar irritação e dano no trato respiratório e de que os cigarros eletrônicos são porta de entrada/iniciação ao tabagismo por pessoas jovens;

- **Evidências fracas a moderadas:** de carcinogênese no trato respiratório a longo prazo; de que há risco cardiovascular e carcinogênico em pessoas expostas ao aerossol; de que os cigarros eletrônicos auxiliam na redução do tabagismo;

- **Evidências fracas:** de que os cigarros eletrônicos são efetivos na cessação do tabagismo; para os efeitos à saúde à longo prazo, como doenças pulmonares, no SNC e reprodutivo.

ANVISA
Agência Nacional de Vigilância Sanitária

Últimas notícias

- **FDA proibiu** o uso do cigarro eletrônico da marca **Juul** no dia 23/06, mas em 24/06 uma decisão judicial do *U.S. Court of Appeals for the D.C. Circuit* suspendeu a decisão.

- **União Europeia propôs em 29/06 banir produtos de tabaco aquecido com flavorizantes** como parte de campanha para eliminar o tabaco e reduzir as taxas de câncer no bloco. A proposta veio pelo aumento da venda dos produtos na União Européia e proteção dos mais jovens. As vendas aumentaram 2.000% de 2018 a 2020.

  - https://www.nytimes.com/2022/06/29/world/europe/eu-heated-tobacco-products-vapes.html

Obrigada!

DESPACHO Nº 186/2022/SEI/GGTAB/DIRE3/ANVISA

Processo nº 25351.911221/2019-74

Interessado: DIRE5

Assunto: **Encaminhamento do Relatório da Tomada Pública de Subsídios - TPS nº 06/2022**

À DIRE5

C/C DIRE3,

Em complementação ao DESPACHO Nº 179/2022/SEI/GGTAB/DIRE3/ANVISA (1950075), encaminho o Relatório da Tomada Pública de Subsídios - TPS nº 06/2022, elaborado pela ASREG e GGTAB, contendo a íntegra das manifestações recebidas durante o prazo de vigência da referida TPS.

Atenciosamente,

Documento assinado eletronicamente por **Gloria Maria de Oliveira Latuf**, **Gerente-Geral de Registro e Fiscalização de Produtos Fumígenos Deriv. ou Não do Tabaco Substituto(a)**, em 01/07/2022, às 19:35, conforme horário oficial de Brasília, com fundamento no § 3º do art. 4º do Decreto nº 10.543, de 13 de novembro de 2020 http://www.planalto.gov.br/ccivil_03/_ato2019-2022/2020/decreto/D10543.htm.

A autenticidade deste documento pode ser conferida no site https://sei.anvisa.gov.br/autenticidade, informando o código verificador **1952593** e o código CRC **437934EE**.

Referência: Caso responda este Despacho, indicar expressamente o Processo nº 25351.911221/2019-74

SEI nº 1952593

RELATÓRIO DA TOMADA PÚBLICA DE SUBSÍDIOS

TPS Nº 06/2022

Dispositivos Eletrônicos para Fumar

Gerência Geral de Registro e Fiscalização de Produtos Fumígenos Derivados ou Não do Tabaco | ggtab@anvisa.gov.br

Agência Nacional de Vigilância Sanitária

Copyright ©2020. Agência Nacional de Vigilância Sanitária.

Diretor-Presidente Substituto

Antônio Barra Torres

Diretora

Cristiane Rose Jourdan Gomes

Área Responsável pela elaboração do relatório:

Gerência-Geral de Registro e Fiscalização de Produtos Fumígenos Derivados ou Não do Tabaco (GGTAB)

SUMÁRIO

SIGLAS E ABREVIATURAS _____5

INTRODUÇÃO _____6

1. ANÁLISE GERAL DAS CONTRIBUIÇÕES _____7

1.1 Perfis dos participantes 7

1.2 Opiniões gerais sobre o Relatório Parcial de AIR 8

1.3 Percepções da sociedade sobre a seção “I. Identificação do problema regulatório” das páginas 14 a 41 do Relatório Parcial de AIR 161

1.4 Percepções da sociedade sobre a seção “Produtos” das páginas 43 a 68 do Relatório Parcial de AIR.....172

1.5 Percepções da sociedade sobre a seção “Cessação” das páginas 70 a 71 do Relatório Parcial de AIR.....181

1.6 Percepções da sociedade sobre a seção “Uso Dual” da página 71 do Relatório Parcial de AIR 183

1.7 Percepções da sociedade sobre a seção “Promoção, publicidade e propaganda” das páginas 73 a 96 do Relatório Parcial de AIR 184

1.8 Percepções da sociedade sobre a seção “Pareceres Externos sobre os DEF” das páginas 103 a 136 do Relatório Parcial de AIR..... 190

1.9 Percepções da sociedade sobre a seção “II. Identificação dos agentes ou grupos afetados pelo problema regulatório” das páginas 137 a 138 do Relatório Parcial de AIR 192

1.10 Percepções da sociedade sobre a seção “III. Identificação da fundamentação legal” das páginas 140 a 153 do Relatório Parcial de AIR 193

1.11 Percepções da sociedade sobre a seção “IV. Definição dos objetivos a serem alcançados” das páginas 153 a 155 do Relatório Parcial de AIR..... 194

1.12 Percepções da sociedade sobre a seção “V. Mapeamento da Experiência Internacional” das páginas 155 a 170 do Relatório Parcial de AIR 194

1.13 Percepções da sociedade sobre a seção “VI. Descrição das possíveis alternativas para o enfrentamento do problema regulatório” das páginas 188 a 189 do Relatório Parcial de AIR 196

1.14 Percepções da sociedade sobre a seção “VII. Exposição dos possíveis impactos das alternativas identificadas” da página 194 do Relatório Parcial de AIR 196

1.15 Percepções da sociedade sobre a seção "VIII. Comparação das alternativas" da página 200 do Relatório Parcial de AIR..... 199

1.16 Percepções da sociedade sobre a seção "IX. Participação Social" das páginas 204 a 211 do Relatório Parcial de AIR..... 199

1.17 Percepções da sociedade sobre a seção "X. Estratégia de implementação, monitoramento e avaliação" das páginas 217 a 218 do Relatório Parcial de AIR 200

1.18 Percepções da sociedade sobre a seção "XI. Identificação e definição de efeitos e riscos" da página 223 do Relatório Parcial de AIR.....200

1.19 Percepções da sociedade sobre o documento "Relatório Parcial de AIR" 200

1.20 Percepções da sociedade sobre o questionário da TPS sobre Dispositivos Eletrônicos para Fumar (DEF) 209

1.21 Painel sobre perfis, opiniões e percepções a respeito do Relatório Parcial de AIR sobre Dispositivos Eletrônicos para Fumar (DEF).....212

2. ANÁLISE TÉCNICA DAS CONTRIBUIÇÕES _____ 213

2.1 Aspectos gerais da análise técnica.....213

3. RESULTADO _____ 215

4. RELATÓRIO DE AIR APÓS CONSOLIDAÇÃO DAS CONTRIBUIÇÕES _____ 216

ANEXOS_____ 218

SIGLAS E ABREVIATURAS

AIR – Análise de Impacto Regulatório
Anvisa – Agência Nacional de Vigilância Sanitária
DEF – Dispositivo Eletrônico para Fumar
GGTAB – Gerência-Geral de Registro e Fiscalização de Produtos Fumígenos Derivados ou não do Tabaco
TPS – Tomada Pública de Subsídios
UORG – Unidade Organizacional Responsável pelo processo de regulação

INTRODUÇÃO

Este relatório tem como objetivo divulgar a análise das contribuições realizadas pela sociedade durante o prazo previsto pela Tomada Pública de Subsídios (TPS).

Na seção 1, são apresentados dados que mostram os segmentos que participaram da consulta, bem como as opiniões sobre o Relatório Preliminar de Análise de Impacto Regulatório (AIR) e as percepções dos possíveis impactos, sejam estes negativos ou positivos, decorrentes das alternativas apresentadas.

Já a seção 2 traz um panorama sobre a validade e a pertinência das contribuições, enquanto a seção 3 apresenta a síntese das alterações no Relatório de AIR motivadas pelas informações recebidas ou pela reavaliação da Unidade Organizacional Responsável (UORG) pelo processo regulatório.

As consolidações no texto final do Relatório de AIR consideram tanto as contribuições aceitas, recebidas da sociedade, quanto possíveis reavaliações técnicas da UORG no texto proposto para fins de melhoria da qualidade do Relatório em questão.

O problema regulatório foi definido, no Relatório Parcial de AIR submetido à TPS, como "Riscos e agravos associados ao uso dos Dispositivos Eletrônicos para Fumar (DEF)". Os riscos inerentes ao uso de DEF são diversos, com causas e consequências mapeadas no processo de AIR correspondente. Destaca-se o *marketing* dos DEF dirigido a jovens e adolescentes, com a consequente experimentação e iniciação do uso destes produtos; o cenário internacional coma explosão de uso dos DEF em alguns países; os apelos de redução de danos, sem comprovação científica isenta de conflitos de interesse e os danos conhecidos e desconhecidos à saúde; a manutenção do uso de produtos de tabaco, por meio do uso dual (DEF e produtos tradicionais de tabaco); o risco de aumento do tabagismo no Brasil, diante do efeito "porta de entrada" ou da recaída de ex-fumantes ao tabagismo, por meio do uso de DEF; a renormalização do ato de fumar como ameaça às Políticas de controle de tabaco, contrariando os compromissos do Estado Brasileiro com a redução do tabagismo e da dependência à nicotina; dentre outros.

1. ANÁLISE GERAL DAS CONTRIBUIÇÕES

No presente documento serão analisadas as contribuições consideradas válidas, ou seja, os questionários completos, enviados ao término do preenchimento e com identificação única.

Nessas condições, foi recebido o total de 1.567 (mil quinhentos e sessenta e sete) participações, oriundas do Brasil e do exterior, conforme dados expostos a seguir.

1.1 Perfis dos participantes

A presente Tomada Pública de Subsídios contou com a participação de diversos segmentos da sociedade, com contribuições recebidas de cidadãos, organizações não-governamentais, setor acadêmico/pesquisa, setor governamental e setor regulado. No geral a participação desses segmentos é fundamental para a análise desenvolvida no âmbito de impacto do uso dos Dispositivos Eletrônicos para Fumar (DEF).

Em relação aos perfis dos respondentes, foram recebidas 1.488 contribuições oriundas dos cidadãos, 30 de organizações não-governamentais, 22 do setor acadêmico/pesquisa, 10 do setor governamental e 17 do setor regulado.

Sobre a origem geográfica, 1.537 participantes responderam ser provenientes do Brasil. Já do exterior, a pesquisa teve os seguintes números:

- Estados Unidos: 6 contribuições;
- Canadá, Cuba, Hungria e Paraguai: 2 contribuições cada; e
- África do Sul, Akrotiri, Argentina, Áustria, Bélgica, China, Equador, Espanha, Filipinas, França, Grécia, Nigéria, Portugal, Reino Unido, Rússia e Tailândia: 1 contribuição cada.

No que tange à distribuição geográfica das participações nos estados brasileiros, foram recebidos os seguintes números de respostas:

- Acre (AC): 4;
- Alagoas (AL): 6;
- Amapá (AP): 3;
- Amazonas (AM): 10;
- Bahia (BA): 40;
- Ceará (CE): 43;
- Distrito Federal (DF): 37;
- Espírito Santo (ES): 12;
- Goiás (GO): 32;
- Maranhão (MA): 8;
- Mato Grosso (MT): 15;
- Mato Grosso do Sul (MS): 16;

- Minas Gerais (MG): 145;
- Pará (PA): 21;
- Paraíba (PB): 9;
- Paraná (PR): 139;
- Pernambuco (PE): 28;
- Piauí (PI): 18;
- Rio de Janeiro (RJ): 167;
- Rio Grande do Norte (RN): 11;
- Rio Grande do Sul (RS): 223;
- Rondônia (RO): 11;
- Roraima (RR): 4;
- Santa Catarina (SC): 98;
- São Paulo (SP): 422;
- Sergipe (SE): 8; e
- Tocantins (TO): 7.

Os gráficos sobre os perfis dos respondentes podem ser vistos na seção 1.21 Painel sobre perfis, opiniões e percepções a respeito do Relatório Parcial de AIR sobre Dispositivos Eletrônicos para Fumar (DEF) deste relatório de participação social.

1.2 Opiniões gerais sobre o Relatório Parcial de AIR

Perguntados sobre como desejavam apresentar as suas contribuições, 92% dos participantes selecionou apresentar apenas uma contribuição geral, sobre todo o conteúdo do Relatório Parcial de AIR. Por outro lado, 8% dos respondentes escolheram apresentar suas percepções sobre seções específicas do referido Relatório, separadamente.

A seguir, estão transcritos os comentários gerais enviados pelos participantes sobre o Relatório Parcial de AIR:

- “A posição da Anvisa sobre ESD não considera evidências fornecidas por muitos estudos independentes corroborando que as EDS têm um papel importante a desempenhar numa política de redução dos danos provocados pelo tabagismo, além da experiência internacional em matéria de regulamentação. O documento não compara as ESD com o cigarro normal, mas com a abstinência. Documento da Anvisa considera o e-cigarro de sistema aberto e possível substância vaporizada. Os produtos de tabaco aquecidos são deixados de lado” *sic*;
- “1- VAPING é o termo utilizado para referir-se ao ato de utilizar aparelhos que produzam vapor, os quais, por sua vez, são chamados VAPEs. Por se tratarem de alternativas ou recurso usado para redução de danos, a própria nomenclatura constitui, em primeira análise, um diferencial importante para qualquer discussão sobre o tema, de modo que os termos "fumar" ou "dispositivos

eletrônicos para 'fumar'" não só não se aplicam, como são rejeitados pelos usuários de vape (vapers). Do mesmo modo, ao referir-se a o que esses equipamentos produzem, deve-se sempre utilizar o termo correto: vapor. 2 - O vape é um produto projetado, designado e destinado a adultos, sobretudo àqueles que sejam tabagistas e tenham se tornado dependentes de nicotina, constituindo propósito primeiro da sua existência, de modo que a discussão a respeito da ocorrência de jovens e não tabagistas consumindo este tipo de produto é desencorajada pelos usuários competentes, o que poderá ser discutido em pormenores em caráter secundário, embora não menos oportuno. 3 - Primariamente, o interesse da população adulta na regularização do vape se concentra em duas premissas principais, e de alcance social iminente: a) a de que adultos tenham respeitado o direito a liberdade plena de escolher quaisquer produtos que deseje consumir; b) a necessidade imediata de que os aparelhos e acessórios para essa finalidade sejam legalizados, a fim de que o vaping deixe de ser associado, sob qualquer análise, a termos como "contrabando" ou "ilegal". 4 - Secundariamente, é conveniente ressaltar que, embora comprovadamente prejudiciais à saúde, os cigarros (produtos rejeitados e combatidos pelos vapers, e contra os quais o produto foi criado), continuam sendo comercializados e com o status de legalizados. 5 - É urgentemente necessário o reconhecimento das diferenças entre o consumo de cigarros e de vapes. Os devastadores danos causados pelo consumo de cigarros (isto sim, "fumar") devem-se ao fato de que o produto é consumido através do processo de combustão, tendo como subproduto a fumaça (fumo), que chega às vias respiratórias do tabagista. Os danos, muito bem documentados pela ciência, são causados não só pela agressão da alta temperatura com que os fumos atingem o sistema respiratório, como também pela sua natureza, uma vez que o fumo e, principalmente, o papel, são carregados (não sendo exagero dizer "encharcados") propositalmente de nicotina, com vistas a viciar imediatamente o usuário, além de um incontável número de substâncias extremamente tóxicas, cabendo citar informação disponibilizada pelo INCA, qual seja: "A fumaça do cigarro possui uma fase gasosa e uma particulada. A fase gasosa é composta por monóxido de carbono, nicotina, amônia, cetonas, formaldeído, acetaldeído e acroleína, entre outras substâncias. Algumas produzem irritação nos olhos, nariz, garganta e levam à paralisia dos movimentos dos cílios dos brônquios. A fase particulada contém nicotina e alcatrão que é um composto de mais de 40 substâncias comprovadamente cancerígenas, formado a partir da combustão dos derivados do tabaco. Entre elas, o arsênio, níquel, benzopireno, cádmio, resíduos de agrotóxicos, substâncias radioativas, como o Polônio 210, acetona, naftalina e até fósforo P4/P6, substâncias usadas em veneno para matar rato." Já o hábito de VAPORAR pressupõe o aquecimento de uma resistência, responsável por evaporar o líquido armazenado nos cartuchos ou "tanks", não tratando-se de combustão.

Pelo fato de haver um distanciamento entre a resistência e o topo das "chaminés", e por haver um fluxo de ar (em todos os aparelhos desta natureza) ao longo desta extremidade, responsável por misturar ar de fora com o vapor produzido, o vapor chega frio às vias respiratórias, o que, por si só, já elimina a agressão aos cílios dos brônquios por calor. Some-se a isto o fato de que os líquidos utilizados no vaping têm em sua composição, essencialmente, o propilenoglicol (C3H8O2) e glicerina vegetal (glycerol), 2 produtos ORGÂNICOS, largamente utilizados pela indústria alimentícia e cosmética, sendo, portanto, encontrados em uma inumerável quantidade de produtos consumidos diariamente por todas as faixas etárias, e cuja função é, exclusivamente, constituir um meio aquoso para diluição dos demais ingredientes. As outras duas substâncias encontradas nos líquidos para vaping são os aromatizantes (essências), cuja função é conferir cheiro e sabor, satisfazendo as preferências de paladar do usuário (o mesmo que acontece com refrigerantes, doces, gomas de mascar, cosméticos, perfumaria, cremes dentais, etc.) e, eventualmente, a nicotina, adicionada com o propósito de conferir saciedade, como alternativa para os tabagistas. 6 - A nicotina presente nos cigarros (legalizados) chega ao usuário em quantidade assustadora, causando vício imediato, sendo ponto pacífico entre os médicos tratar-se da dependência mais severa existente, sendo comum depoimentos de médicos, como Drauzio Varella, que atestam ser mais fácil livrar um usuário da dependência do crack do que eliminar a dependência da nicotina. Por esta razão, o combate ao fumo constitui uma batalha próxima do impossível de combater, uma vez que os tratamentos alternativos comuns (gomas de mascar, adesivos, hipnose, acupuntura, etc.) frequentemente fracassam, voltando o usuário a consumir o cigarro até o ponto sem retorno, em que o comprometimento do sistema respiratório e cardiovascular tenham se tornado irreversíveis e fatais. 7 - A nicotina presente nos líquidos para vaping vêm em quantidade muito menor, controlada, descrita na embalagem e rótulo, havendo mesmo líquidos com teor 0 (zero), permitindo ao usuário iniciar uma transição gradual entre o momento em que precisa de razoável quantidade para garantir a saciedade antes conferida pelos cigarros, tendo a oportunidade de decrescer este teor até o ponto em que consiga livrar-se completamente da dependência química, o que jamais será possível com os cigarros, cuja premissa é justamente o oposto: manter o consumidor em estado de franca dependência, ao consumir sempre a mesma carga, e mantendo sempre a mesma concentração desse neurotransmissor, o que torna o cérebro severamente dependente, razão primeira pela qual o vaping se demonstra como extremamente eficiente na redução ou até eliminação deste agravo à saúde. 8 - O fato de haver jovens experimentando dispositivos de vaping não desabona, de maneira alguma, a importância do vaping como alternativa ao tabagismo, pelo simples fato de que cigarros seguem sendo vendidos normalmente. Neste ponto, cabe uma

ponderação: o vape é destinado a adultos, conscientes e livres para consumir o que desjarem, de modo que o uso desse produto por jovens, sobretudo os não tabagistas, é terminantemente descaconselhado e rechaçado pelos vapers. Entretanto, se, por alguma razão ou circunstância, um jovem ou não tabagista vier a ter contato com o vaping, ainda assim, será "melhor", por assim dizer, e com a devida cautela ao utilizar a palavra, do que consumir cigarros (que são, paradoxalmente, legalizados). 9 - Sobre os ditos danos do vaping, é flagrantemente clara e irrecorrível a ausência de estudos, durante os aproximadamente 20 anos de existência desse produto, que comprovem quaisquer danos ao sistema respiratório de vapers. Por outro lado, é farta a documentação, testemunhal e clínica, atestando MELHORA do quadro respiratório e cardiovascular dos usuários que já foram tabagistas, seja por ocasião de exames de rotina ou a partir da investigação sobre a redução de danos, em acompanhamento médico de pacientes tabagistas. 10 - Tem se tornado cada vez mais comum que médicos, sobretudo os que se mantém mais atentos e atualizados em suas especialidades, ofereçam o vaping como alternativa ao cigarro, como medida de contenção de danos a seus pacientes tabagistas. Em países mais avançados, é comum encontrar vending machines de pods descartáveis DENTRO DE HOSPITAIS, para que pacientes tabagistas saiam de uma consulta e tenham imediato acesso a um dispositivo capaz de saciar a dependência da nicotina livre da queima de cigarros. É também cada vez mais comum a ocorrência simultânea de placas de "proibido fumar" e "permitido vaporar", tanto em ambientes abertos, como praças e parques, como em ambientes fechados como os próprios hospitais, além de bares, restaurantes e outros locais onde o cigarro já foi banido. 11 - Os casos relatados de agravos à saúde relatados como sendo provenientes do uso de vape envolvem, quase que imprescindivelmente: a) a utilização inadequada dos aparelhos e suas resistências, como utilização, inadvertida ou consciente, além do ponto de degradação do dispositivo, que requer constantes trocas para evitar o aquecimento de resistências impregnadas de líquido com aspecto caramelizado ou "frito", quando do fim da vida útil do cartucho ou da resistência; b) o uso dessa alternativa por pessoa portadora de condição que lhe torne sensível a algum dos ingredientes (como é perfeitamente comum, por exemplo, haver pessoas sensíveis a glúten ou lactose), cabendo ao usuário evitar ou descontinuar o uso em caso de qualquer reação adversa; c) o uso exagerado de concentrações altas de nicotina (overnic), cabendo ao usuário a escolha do teor adequado e um uso razoável e consciente; d) a ocorrência de usuários que utilizem líquidos não controlados, com a adição de THC (tetraidrocanabinol) diluído em acetato de vitamina E, ISOLADAMENTE nos Estados Unidos, onde alguns estados permitem o uso do cânhamo, cabendo ressaltar que são estes os casos que culminaram com a criação do termo EVALI (E-cigarette or VAping use-

associated Lung Injury), já havendo farta documentação científica e publicada em jornais de medicina (inclusive com grupos de controle compostos por usuários de produtos legais e adequados) em que se atesta, terminantemente, o nexo causal exclusivo entre a doença e usuários de THC, definitivamente isentando o uso de líquidos de procedência correta de quaisquer danos. 12 - A legalização (e mesmo a normalização) do vaping no Brasil constitui medida sensível de alcance social, no sentido de eliminar o estigma imputado aos usuários, adultos e conscientes, de estarem categorizados como "contrabandistas", "ilegais", "foras-da-lei", "drogados", "viciados", pelo contrário, reconhecendo o vaping não só como um hábito ou lazer perfeitamente cabível ao cidadão livre, como também uma alternativa eficiente e segura de eliminação do tabagismo e seus agravos à saúde, e redução de danos causados aos tabagistas por este hábito. 13 - Não tendo domínio no que concerne a legislação tributária, reservo-me ao direito de não me manifestar sobre possíveis vantagens no tocante a arrecadação com a regulamentação da venda dos produtos. Que isto seja levado a sério como urgentemente merece" *sic*;

- "95% menos prejudicial que cigarro de papel" *sic*;
- "A Agência Reguladora de Medicamentos e Produtos de Saúde do Reino Unido atualizou orientações que podem permitir que cigarros eletrônicos sejam prescritos para aqueles que desejam parar de fumar, todo o planeta está utilizando o vaper como incentivo a parar de fumar, eu mesma parei de fumar através do cigarro eletrônico, onde hoje, meu consumo de nicotina caiu e já sinto diferença positiva na minha condição f*isic*a e pulmonar, após 20 anos fumando cigarro de papel. Desde sempre, jovens e adolescentes fumam, e a proibição do cigarro eletrônico, irá fazer com que haja contrabando e importação dos países que são regulamentados, e não diminuirá o problema de jovens iniciando a fumar (eu comecei nos anos 90 a fumar quando tinha apenas 12 anos e foi através de cigarro de papel). É nítido que toda essa movimentação não é preocupação com a saúde e sim com as vendas que não está rendendo impostos ao governo, e a Souza Cruz que está sendo prejudicada financeiramente, com as pessoas migrando para o vaper" *Sic*;
- "A alternativa 3, quanto a regularização da importação e fabricação dos DEF apresenta na minha opinião uma alternativa mais atraente para todas as pessoas que muitas vezes sofrem usando as formas comuns de tentar largar o vicio no cigarro tradicional e não conseguem, existem pessoas que não possuem apenas o vicio na nicotina, elas tem o habito de fumar para passar ansiedade, outras tem compulsão, da mesma forma que há pessoas com compulsão alimentícia, por álcool, essas pessoas que estão de alguma forma procurando uma maneira menos nociva a saúde serão prejudicadas ao buscar uma maneira de redução de danos a saúde. Entretanto se aplica a mesma legislação das leis do ECA com

relação a álcool e tabaco, acredito que se a fiscalização for eficaz, fazendo valer as leis do ECA menores de 18 anos terão dificuldade no acesso. O comercio ilegal presente hoje através da internet deve ser reformulado e seguir normas especificas como lojas de conveniência, bares, restaurantes e mercados. Hoje a facilidade de adquirir um aparelho por algum site que vende e´ mais fácil do que em uma loja fí*sic*a que exige documento antes de concluir a venda. Portanto, sou a favor da legalização da comercialização, com intuito de adotar uma politica de redução de danos aos tabagistas, seguindo as normas estabelecidas para o comercio de tabaco, com a conscientização dos danos que a pessoa esta exposta" *sic*;

- "A aprovação e regulamentação destes produtos é essencial, pois já são utilizados e infelizmente por não ter uma regulamentação do país somente colocamos a saúde da população em risco pois aí entrar por meio de contrabando, vem todo tipo de equipamento e de qualidade duvidosa" *sic*;
- "A atual proibição de cigarros eletrônicos não protege o cidadão e previne o acesso da população a uma alternativa mais segura de consumo de nicotina. Fomenta produtos falsificados, que não pagam impostos, adicionando mais problemas sociais ao risco de consumo de produtos não regulamentados por legislação específica e com controle adequado" *Sic*;
- "A BS Assessoria Regulatória, considerando a relevância do tema tratado neste relatório parcial de AIR e da importância da participação da sociedade nesta discussão e, ainda, do respeito aos preceitos das Boas Práticas Regulatórias, vem por meio desta, apresentar sua contribuição" *sic*;
- "A comercialização e a propaganda de qualquer item, principalmente os que tem potenciais danos à saúde já descritos em literatura científica, devem ser proibidas até que seja possível estabelecer regulamentações específicas para tais. Se não há regulação sanitária não deveria existir a possibilidade de aquisição deste produto legalmente por qualquer cidadão comum" *sic*;
- "A conclusão do Relatório, ao opinar pela manutenção da "proibição da comercialização, importação, propaganda destes produtos no Brasil, aliada à adoção de medidas regulatórias não normativas" fecha os olhos para o fato de que, se mantida a situação atual, o mercado paralelo dos DEF´s continuará. E esse mercado paralelo tende apenas a aumentar, gerando processos criminais de contrabando (ao invés de receita através da tributação). Com uma abordagem diferente, com a regulação do produto com restrições similares ao mercado do tabaco, efetivamente teremos algum tipo de controle que afastará, inclusive, menores de idade do consumo desses produtos. Imaginar que o mercado de cigarros eletrônicos irá desaparecer com a manutenção de uma proibição atrasada (afinal o tabaco e o álcool são liberados) é uma ilusão" *sic*;
- "A contribuição da Philip Morris International, consta no arquivo anexado" *sic*;

- “A dependência de nicotina e a presença de substâncias do grupo 1 da International Agency for Research on Cancer (ou seja, sem nível seguro de consumo) fazem dos dispositivos eletrônicos para fumar mais uma forma de ameaça à saúde pública no Brasil. Desejamos a manutenção da proibição destes produtos, além do aumento da fiscalização e ampla campanha para conscientização da população de mais essa estratégia enganosa que mais serve para iniciação de uma geração de jovens que nasceram após a Convenção Quadro. Tal geração não testemunhou os agravos causados pela poluição tabagística ambiental e representa a maior parte dos consumidores hoje, ratificando que os dispositivos eletrônicos de fumar servem mais como um fator de iniciação de dependência de nicotina do que para a cessação de fumantes refratários, como alegado pelos interessados. Desrespeitam ainda a Convenção Quadro assinada e ratificada pelo Brasil quando usam palavra de cunho mais ameno como "vapor". Tal tática induz a população a pensar que seria um produto baseado em água e não propilenoglicol somado a outras substâncias, cujas repercussões para saúde ainda são desconhecidas, ou parcialmente conhecidas como a grave epidemia "EVALI" (E-cigarette or Vaping use-Associated Lung Injury) em 2018, em que jovens faleceram ou precisaram de transplante de pulmão, ocupando leitos de terapia intensiva por longos períodos. Trata-se de um produto obscuro que estará ao alcance de jovens, sendo que o Brasil ainda sofre com a falta de impostos justos e indenizações para cobrir as consequências danosas do cigarro tradicional, o único produto comercial que mata metade de seus usuários. Isto se não considerarmos a morbimortalidade de quem escolhe não usar mas é exposto a tabagismo passivo e terciário (contato com o depósito de micropartículas em superfícies do ambiente e que formam nitrosaminas, substância do grupo 1 da IARC, ou seja, sem nível seguro de exposição). Há evidências de depósito de nitrosamina no ambiente proveniente de tais dispositivos também. Estima-se que os prejuízos para a saúde pública com o uso dos cigarros tradicionais é da ordem de 40 bilhões de reais por ano. Com a introdução dos cigarros eletrônicos, quanto mais de prejuízo aos cofres públicos e à saúde coletiva aceitaremos? Segue abaixo o documento elaborado pela ABEAD contendo referências da literatura científica relevantes a esta tomada de decisão. Desde já gratos pela abertura e à disposição para maiores esclarecimentos”;
- “a favor da liberação” *sic*;
- “A Federação Internacional dos Estudantes de Medicina do Brasil vem aqui se manifestar em relação à manutenção das proibições aos DEFs, sob a luz de preocupações com a Educação Médica e o ensino de graduação dos futuros profissionais em saúde. Desde 2008 os Dispositivos Eletrônicos para Fumar (DEFs) estão sendo discutidos em diversos âmbitos da saúde e sua comercialização é proibida pela ANVISA. Essa proibição tem tentado assegurar

que estes produtos não cheguem às mãos da população sem antes esclarecidos todos os seus malefícios. Contudo, a realidade do avanço dos DEFs já é alarmante e diversas entidades médico científicas têm demonstrado sua preocupação, principalmente em relação ao público jovem. Fica a questão acerca de como orientar e po*sic*ioanar os médicos jovens em relação à busca de informação para opinarem com propriedade sobre a questão. Neste ponto, preocupa-nos que recentemente acendeu-se um movimento de valorização dos DEFs como possíveis instrumentos para redução de danos. Essa proposição é equivocada e diversas organizações têm se pronunciado refutando tal argumento. Contudo, a infodemia se espalha por diversos assuntos, e os DEF são campo vasto para confusão e para opiniões tendenciosas. Frente a isso, nós como estudantes devemos agir sempre de maneira consciente, buscando a informação técnica e confiável, sem margens para opiniões promovidas pelo lobby da indústria do tabaco. Vale relembrar que a história pregressa (e recente) tem nos demonstrado que precisamos sempre agir com cautela e sendo críticos com as informações, mas sempre seguindo o caminho da ciência de qualidade, embasada, independente e ética. A IFMSA Brazil vem reforçar seu compromisso com a valorização da medicina baseada em evidência, prezando por dar espaço de voz e opinião aos especialistas no assunto. Reiteramos que é imprescindível manter o rigor das discussões dentro da Educação Médica e que toda informação trazida para dentro da academia, ou levada para fora dela, tem impactos na formação médica e na sociedade. Nossa opinião se corrobora em movimentos nacionais e internacionais que buscam ressaltar o papel das novas gerações na construção dessa consciência acerca dos cigarros eletrônicos. A IFMSA Brazil deixou orientado para seus filiados a apenas abrirem espaço para a discussão com especialistas, sempre com o objetivo de esclarecer as descobertas científicas e elucidar as boas práticas, seguindo as orientações dos nossos conselhos (como o CFM), das nossas sociedades de especialidades (como a SBPT) e dos órgãos reguladores em saúde (como a ANVISA). Somos uma entidade que valoriza os diversos saberes, a interdisciplinaridade e a interlocução com a população. Ainda assim, prezamos sempre pela ética médica pregada pelo CFM e disposta no Código de Conduta do Estudante de Medicina. Sendo assim, valorizamos a discussão a partir de evidências e a busca de conhecimento junto à ciência, sempre, antes de qualquer pretexto. Com isso, declaramos que não consideramos adequado tratar de assuntos de saúde pública a partir da opinião de não especialistas, ou de opiniões tendenciosas. Asseguramos nossa autonomia como federação não vinculada a interesses externos e, portanto, não corroboramos com eventos ou atividades que considerem os DEFs como ferramentas para redução de danos. Com nosso opinião, buscamos trazer relevância o cuidado com as repercussões do relatório na Educação Médica e também na comunidade, em sendo as Instituiçoes de Ensino Superior uma porta

de entrada para o conhecimento à população leiga, também. Fontes: https://portal.cfm.org.br/noticias/brasil-deve-manter-proibicao-ao-cigarro-eletronicos-defende-o-conselho-federal-de-medicina/; https://sbpt.org.br/portal/wp-content/uploads/2022/04/Posicionamento-SBPT-DEFs.pdf" sic;

- "A legalização pode trazer benefícios tanto para a saúde quanto para a economia, trazendo bem uma redução de danos causado pelas grandes "máfias do cigarro"" *sic*;
- "A liberação de vapes de forma controlada permite que as pessoas saibam utilizar o aparelho e evitar complicações pela falta de informação. Vape salva vidas sim" *sic*;
- "A luta contra o contrabando de cigarro ilegal vindo do Paraguai é antiga e não consegue frear a crescente aceleração de sua participação no mercado brasileiro. Apesar das inúmeras apreensões, este volume não chega perto das toneladas de cigarros que entram ilegalmente por nossas fronteiras, abastecendo o mercado e sendo o principal produto de tabaco consumido pelas populações de baixa renda. Sem esquecer de citar o quanto a sociedade deixa de arrecadar devido a esta dificuldade de controle fronteiriço. É sabido que anualmente as fábricas paraguaias vem ao Brasil comprar tabaco para que o mesmo volte ao nosso país com um preço de produto acabado impossível de qualquer industria legal competir. Considerando estes pontos, vejo como frágil que a ANVISA apenas considere manter o banimento e incremente politicas públicas de conscientização, sabendo o produto ilegal vai continuar entrando aos montes em nosso país (sejam cigarros convencionais ou eletrônicos), independente do sonho de qualquer regulador. O que falta nesta análise é ponderar que: 1. Quem ganha dinheiro com exportação ilegal de cigarros para o nosso país não está nem um pouco preocupado com qualquer politica publica de conscientização 2. Quem consome produto ilegal, na sua grande maioria, o faz pelo baixo custo. E todos sabemos que nossa população sempre vai buscar opções de baixo custo, independentemente do que diga qualquer órgão governamental" *sic*;
- "A minha experiência particular com o vaporizador foi na proposta de redução de danos, uma vez que eu era dependente do tabaco, o vaporizador permitiu que eu pudesse suprir o meu vício em nicotina sem que tivesse que inalar a fumaça do cigarro que por se tratar de fumaça quando ela condensada no organismo forma o alcatrão, o vapor por não se tratar de combustão não gera esse resíduo. Rapidamente depois do meu início de utilização do vaporizador pude observar redução nas tosses crônicas que eu tinha e melhora do sono e disposição, de fato como redutor de danos o vaporizador se fez extremamente eficiente melhorando de fato a minha qualidade de vida. Uma vez que o sistema de saúde gasta milhares de reais em combate ao tabagismo qualquer proposta

que minimize esses custos e que favoreça a saúde do usuário deveria ser considerada" *sic*;

- "A Na não regularização causa vários prejuízos ficais pois não geram receita e também o governo não tem o controle de qualidade obrigatório da Anvisa" *sic*;
- "A nao regularizaçao do cigarro eletronico querendo ou nao contribui ainda mais ao contrabando de cigarros e tambem de produtos falsificados" *sic*;
- "A nicotina e maléfica : promove a dependência : fí*sic*a , psíquica e de hábitos . Leva a doença cardio- circulatória pois diminui a luz dos vasos e no aparelho respiratório a obstrução brônquica ; isto para citar algubs dos graves efeitos colaterais os quais minam a saúde das pessoas . Não há recurso financeiro que consiga minimizar o estrago feito após anos de tabagismo . No cigarro eletrônico só muda o formato do dispositivo , pois este não se acende . Ele é acionado através de bateria , levando mais substâncias para a árvore respiratória . A dosagem da nicotina inalada e mais elevada neste dispositivo . São usadas também substâncias aromatizantes e enganativas , propiciando que principalmente os jovens queiram experimentar . A nicotina inalada chega ao cérebro em torno de 6 a 10 segundos no máximo , por isto a dependência se concretiza muito rapidamente " *sic*;
- "A preocupação contida no relatório parcial é salutar, porém desproporcional e irresponsável. O Vape é uma realidade social, há inúmeros usuários deste dispositivo que continuaram a usar mesmo após a permanência da proibição. E irão continuar a usar por vários motivos. O primeiro é o fato de ser fumante por gostar do ato de fumar, e se a pessoa gosta de fumar, continuará a fumar. Neste caso, ao invés de se valer de um fumo a base de combustão, com injetado diária de monóxido de carbono e outro milhares de substanciais prejudiciais à saúde contidas no cigarro convencional, é mais recomendável utilizar um método que não exponha o fumante a estas substâncias. Outro ponto é a dependência química à nicotina. Por conta da dependência, os fumantes fumam, e para saciar está dependência, acaba injetando em seu organismo diversas outras substâncias resultantes da combustão do cigarro convencional, pois se inala fumaça, enquanto o Vape, é vapor gerado por vaporação de propilenoglicol e glicerina vegetal. Ou seja, infinitamente menos prejudicial em relação ao cigarro convencional, que curiosamente possui sua comercialização permitida. A outra preocupação indicada no relatório é a exposição de crianças. Ora, o mesmo risco existe também em reação ao cigarro, mas mesmo assim o cigarro é permitido. Então tal justificativa é totalmente controversa e incongruente. Bastaria aplicar ao Vape as mesmas medidas de proibição de comercialização a menores, proibição de publicidade em veículos de comunicação de radiodifusão, assim como se faz ao cigarro convencional. Outra questão de grande relevância é a segurança, que a regulamentação da venda traria na utilização de Vape. Pois assim, poderia se ter maior controle nos ingredientes contidos na produção dos

líquidos utilizados na vaporização, evitando e/ou prejudicando a falsificação e utilização de produtos inadequados, que infelizmente é uma possibilidade, assim como há em relação ao cigarro convencional. Além do mais, a diminuição de riscos ao fumar vapes são pacíficos em diversos países, com fartas pesquisas, que inclusive recentemente subsidiaram a possibilidade de PRESCRIÇÃO MEDICA DE VAPE na Inglaterra, ao paciente que desejasse parar de fumar. Verificamos nos casos que houve complicações EVALI são resultado utilização de indevida de óleos, geralmente de THC, com diluição com Acetato de Vitamina E, que não são absorvidos pelo organismo, condensa no pulmão e causa severa pneumonia, ou seja, as piores complicações são decorrentes justamente da falta de fiscalização, orientação e esclarecido de políticas públicas dos riscos na utilização de insumos inadequados. E isso que nem preciso falar de arrecadação para o Estado em impostos, que a regulamentação trás. Para concluir, vou fazer uso de uma analogia bem simples. O cachimbo é um instrumento utilizado para fumar tabaco, mas tem pessoas que usam o cachimbo pra fumar crack, e nem por isso se proibiu o uso dos cachimbos. O tabaco incomensuravelmente menos prejudicial à saúde que o Crack, mas ainda é prejudicial, todavia não tem sua comercialização proibida. As políticas públicas devem ser usadas para salvar vidas, e não tentar esconder um fato social, que não importa o quanto tentem esconder, não vai deixar de existir. O método mais prático e sábio é REGULAMENTAR, o que evitaria uso indiscriminado de produtos falsos e perigosos a saúde, alteração de sua estrutura que pode causar explosões, enfim, tudo isso poderia ser evitado com seriedade e razoabilidade que o fato social requer. O Vape trás uma mudança comportamental consideravel e os riscos à Saúde em relação ao cigarro convencional, por isso precisa ser autorizada sua comercialização em território nacional, porque ele já está aqui, e sem nenhum controle, não fazendo o menor sentido que outro produto (cigarro convencional), comprovadamente mais prejudicial à saúde, tenha está liberdade e autorização governamental" *sic*;

- "A ProfiGen do Brasil Ltda, vem através do presente, traçar as seguintes considerações a respeito do Relatório Parcial de Análise de Impacto Regulatório Dispositivos Eletrônicos para Fumar (DEFs): Estudos científicos internacionais realizados por empresas fabricantes e pesquisadores autônomos demonstram claramente vários aspectos positivos quanto ao uso alternativo dos produtos de risco reduzido de tabaco onde estão incluídos os Dispositivos Eletrônicos para Fumar (DEFs). Fica evidenciado nestes estudos que os DEFs, emitem até 90% menos compostos nocivos quando comparados aos cigarros de combustão convencionais. Está claro também que os DEFs já foram regulamentados em vários países e esta regulamentação se deu com base nas análises de evidencias científicas amplamente disponíveis. Entre os vários países, ressaltamos que em 2020, o Food and Drug Administration (FDA), uma agência federal do

Departamento de Saúde e Serviços Humanos dos Estados Unidos, autorizou não só a comercialização, mas a divulgação do produto com a informação de risco reduzido. O "Relatório Parcial de Análise de Impacto Regulatório Dispositivos Eletrônicos para Fumar" não apresentou embasamento capaz de afastar o consenso científico de que os produtos são menos nocivos que os cigarros autorizados pela ANVISA e comercializados no Brasil. Cabe ressaltar também que o relatório da GGTAB (Gerência-Geral de Registro e Fiscalização de Produtos Fumígenos Derivados ou não do Tabaco) não diferencia de uma maneira consistente os diferentes DEFs. No entanto, eles são muito diferentes. Portanto, o relatório deveria ser elaborado de forma a diferenciar os dispositivos eletrônicos, como por exemplo os e-líquidos, dos dispositivos de tabaco aquecido. No contexto da legalidade, é sabido que os DEFs já estão sendo utilizados no Brasil, principalmente aqueles dispositivos e-líquidos. Mas a comercialização dos mesmos é feita de forma ilegal, sem nenhuma legislação que regulamente a qualidade destes produtos e tampouco estabeleça as regras de taxações e impostos que deveriam incidir sobre os mesmos. Portanto, legalizar e autorizar a comercialização dos DEFs definirá as regras e condições para que a sociedade tenha acesso a estes produtos da mesma forma que são regulamentados o cigarro convencional e as bebidas alcoólicas. Legalizar a comercialização dos dispositivos de tabaco aquecido permitirá que qualquer cidadão tenha a alternativa de optar por um produto não contrabandeado, e com as condições mínimas de qualidade, além de gerar divisas para o país. Com base nos argumentos apresentados anteriormente, a ProfiGen do Brasil Ltda se po*sic*iona a favor da Alternativa 3: Permissão da fabricação, importação e comercialização dos DEF, por meio da revogação das proibições estabelecidas pela RDC nº 46/2009" *sic*;

- "A proibição causa problemas ainda maiores para sociedade, ao invés de diminuir o consumo do tabagismo . O que importa é a educação sobre o assunto, a informação é a chave para o progresso. Façam as pesquisas necessárias e a regulamentação deve seguir outros produtos derivados do tabaco. A questão é ter produtos de qualidade disponíveis no mercado para diminuir o tabagismo. Já que se pode contar com opções nesse caso, como, sem o uso de nicotina. Sendo assim os Brasileiros poderão consumir produtos de qualidade e dessa forma diminuir os riscos causados por serem fumantes. A escolha é de cada um, porém o caminho da proibição é contra o progresso social, já que a primazia do progresso social é a educação" *sic*;
- "A proibição como sugerido na alternativa 2 não irá reduzir o consumo e a comercialização, como tudo que é proibido hoje no brasil e tem livre comercio no mercado informal. Atualmente, mesmo sendo proibido o comércio, há muita oferta no mercado informal. Deveria ser autorizado a comercialização para o controle de qualidade dos líquidos, permitir que os fumantes que desejam outro

método de uso na nicotina, possa estar amparado pela legislação de proteção do cidadão, como CDC, Anvisa, Vigilancia Sanitária, etc" *sic*;

- "A proibição de um item não entorpecente é uma violação do meu direito à liberdade" *sic*;
- "A proibição não irá fazer com que o consumo diminua!" *sic*;
- "A REGULAÇÃO COLOCARÁ O NOSSO PAÍS EM UM GRUPO SELETO DE PAÍSES QUE JA REGULAMENTARAM O USO DESSES DISPOSITIVOS APOS INUMEROS ESTUDOS ATESTANDO QUE OS CIGARROS ELETRONICOS SÃO MENOS PREJUDICIAIS À SAÚDE QUE OS CIGARROS CONVENCIONAIS. HOJE EM DIA OCORRE MUITA DESINFORÇÃO ACERCA DESSES EQUIPAMENTO E SABEMOS QUE O USO É UMA REALIZADADE EM NOSSO PAÍS, COM A REGULAÇÃO OS USUÁRIOS ESTARÃO MAIS SEGUROS COM RELAÇÃO À QUALIDADE DOS PRODUTOS COMERCIALIZADOS E ALEM DISSO A REGULARIZAÇÃO AUXILIARÁ QUE MAIS FUMANTES DO CIGARRO CONVENCIONAL PASSEM PARA OS ELETRONICOS COMO FORMA DE SAIR DO TABAGISMO, POIS É SABIDO QUE MUITOS COMPONENTES QUIMICOS PRESENTES NO CIGARRO CONVENCIONAL NÃO ESTÃO PRESENTES NOS ELETRONICOS" *sic*;
- "A regulamentação do cigarro eletrônico traz a população maior segurança pois haverá controle por orgãos do governo, o que atualmente não acontece, além de haver maior aprofundamento nas pesquisas relacionadas aos riscos hoje ainda desconhecidos" *sic*;
- "A regulamentação dos cigarros eletrônicos é necessária e fundamental, tendo em vista o potencial risco reduzido à saúde, e também sob o viés econômico, já que hoje esse mercado opera de forma ilegal, com sonegação de impostos e produtos sem procedência" *sic*;
- "A regulamentação dos vaporizadores seria muito interessante para nação diminuido o numero de fumantes de cigarro tradicional e podendo gerar tributos em cima dos aparelhos e afins" *sic*;
- "A regulamentação é essencial, há estudos que alguns países realizaram que quando regularizados, os cigarros eletrônicos podem ser até 95% menos prejudiciais à saúde. Além disso, já é um produto bem comercializado, sem regulamentação ANVISA.
- "A substituição do cigarro convencional pelo cigarro eletrônico descartável e o abandono do tabagismo... acompanhei de perto 2 casos.... Campanha interna de empresas onde estimularam seus funcionários a parar de fumar, utilizando ciagrro eletrônico descartável" *sic*;
- "A tecnologia é uma realidade em todos ramos da indústria. Não é diferente no cigarro eletrônico. Que foi desenvolvido para reduzir os malefícios causados pelo cigarro. Ou a gente regula a fabricação e comércio com regras ou continuaremos consumindo o produto de forma ilegal, via contrabando, sem que haja controle de saúde, pagamento de impostos e geração de empregos. O que é ser um pais

liberal? O que é ser um pais com livre comércio? mesmo não sendo fumante sou a favor da regulamentação e livre comércio do cigarro eletrônico!" *sic*;

- "A título de contribuição com o debate, compartilho notícia publicada no site do Ministério Público do Estado da Bahia, dando conta de operação voltada à repressão das atividades desenvolvidas por comerciantes de cigarros eletrônicos no ambiente digital. Embora afirmem por meio dos seus termos de serviço que não permitem propagandas de produtos fumígeros, as empresas que prestam serviços de internet, como o Facebook, lucram com a audiência por tais usuários, criando resistência à interrupção dos serviços mesmo com ordem judicial. A revisão do marco regulatório brasileiro deixará tais empresas ainda mais confortáveis para lucrar por meio de publicidade que afeta de forma mais intensa pessoas com menos de dezoito anos de idade. Criminal 25/05/2022 - 17:57Redator: Milena Miranda DRT Ba 2510 Operação prende três pessoas por comercialização de produtos contrabandeados em Paulo Afonso Uma operação realizada na tarde desta quarta-feira (25) em Paulo Afonso prendeu três pessoas em flagrante por conta da comercialização de cigarros eletrônicos e outros produtos contrabandeados em seus estabelecimentos comerciais. A pedido do Ministério Público estadual, também foram cumpridos quatro mandados de busca e apreensão em estabelecimentos comerciais que realizavam propaganda de cigarros eletrônicos e de outros produtos fumígeros por meio das redes sociais Instagram, WhatsApp e TikTok. Os mandados foram cumpridos pela Polícia Civil por determinação da Vara da Infância e da Juventude. Na ocasião, foram apreendidos celulares e documentos. Segundo o promotor de Justiça Moacir Nascimento Jr, autor dos pedidos de busca e apreensão, os acionados utilizam o ambiente digital para propagar informações controversas do ponto de vista científico, quanto à segurança dos chamados cigarros eletrônicos. Ele destacou que é proibido o anúncio de cigarros e outros fumígeros no ambiente digital. "O que vem ocorrendo no Brasil e em outros países, no entanto, é que a estratégia publicitária utilizada pelos fabricantes e comerciantes estimula a utilização do produto por meio da adição de essências ou do uso de marcas que remetem a sabores doces, muito apreciados pelo público adolescente", destacou o promotor de Justiça Moacir Nascimento Jr. A Justiça determinou também que, no prazo de 24h, o Facebook torne indisponível todo o conteúdo atualmente publicado em seis contas de Instagram, bem como suspenda o fornecimento dos serviços de modo a impedir a comunicação com outros usuários de seis números de WhatsApp. Além disso, no prazo de cinco dias, a empresa Facebook Brasil deve fornecer que permitam o avança das investigações. A Justiça determinou ainda à empresa Bytedance Brasil que, no prazo de 24h, suspenda o fornecimento dos serviços de modo a impedir a comunicação com outros usuários por meio de conta investigada, bem como torne indisponível todo o conteúdo atualmente publicado e forneça documentos

no prazo de cinco dias. A investigação do MP apura a responsabilidade de pessoas f*ísic*as e jurídicas pela divulgação na internet do conteúdo ilícito, também expressamente vedada pela Agência Nacional de Vigilância Sanitária, por meio da Resolução da Diretoria Colegiada (RDC) nº 46, de 28 de agosto de 2009. A RDC proibiu "a comercialização, a importação e a propaganda de quaisquer dispositivos eletrônicos para fumar, conhecidos como cigarros eletrônicos, e-cigaretes, e-ciggy, ecigar, entre outros, especialmente os que aleguem substituição de cigarro, cigarrilha, charuto, cachimbo e similares no hábito de fumar ou objetivem alternativa no tratamento do tabagismo". Cecom/MP - Telefones: (71) 3103-0446 / 0449 / 0448 / 0499 / 6502 Fonte: https://www.mpba.mp.br/noticia/62618"" *sic*;

- "A utilização do cigarro eletrônico, apesar de ainda ser proibida já é uma realidade no mercado brasileiro. É possível encontrar este produtos em diversos estabelecimentos ao redor das cidades (tabacarias, lojas de conveniência, shoppings,..) assim como na internet. Sem a correta regulamentação não conseguimos identificar a procedência e a qualidade deste produtos que mais de 2 milhões de consumidores adultos brasileiros já estão adquirindo e utilizando. A não regulamentação deste tipo de produto ocasiona um aumento no mercado ilegal e contrabando, consequentemente deixando de gerar arrecadação de impostos. Como já mostrado em diversos estudos e artigos científicos este tipo de produto tem um risco reduzido para o consumidor quando seguido algumas regras de produção e controle de qualidade, portanto é essencial ter uma legislação que dite e controle os produtos a serem comercializados no mercado brasileiro"*sic*;
- "Absolutamente desnecessária a regulamentação descer ao nível de detalhe que pretende no Relatório Parcial de AIR. Trata-se do comércio e uso de substancia que não é ilícita. Os custos não intencionais de uma regulamentação severa no que diz respeito ao uso de Dispositivos Eletrônicos para Fumar já se mostram no tempo gasto pela ANVISA e órgãos auxiliares para avançar a proposta até aqui. Entendo que a regulamentação deveria ser feita apenas em função da idade, de modo a proibir a venda e o consumo entre menores de idade, na forma como acontece na China. O ideal seria que a regulamentação também fosse segmentada por estado, facultando a cada uma das UF elaborar uma legislação específica sobre o tema" *sic*;
- "Acho fundamental a regulamentação para garantir a segurança dos usuários desse dispositivo. Isso é um questão de proteção para aqueles que optem por usar esse recurso e o governo deveria apoiar o direito ao acesso a um produto de qualidade" *sic*;
- "Acho muito válido a legalização do comércio de cigarros eletrônicos e afins visto que muitas pessoas utilizam e já existem comércios trabalhando 'ilegalmente'. Os cidadãos vem aderindo cada vez mais aos cigarros eletrônicos e a tendência

é o aumento do uso, a troca do cigarro à combustão. Como alguns estudos já comprovaram no exterior, o cigarro eletrônico tem potencial de fazer 95% menos mal do que o cigarro à combustão. É uma questão de saúde pública e também econômica" *sic*;

- "Acho totalmente mais seguro o cigarro eletrônico no Brasil. Existem diversos outros produtos similares comercializados no país" *sic*;
- "Aconselho a todos a pararem de fumar cigarro. vape/pod é muito menos prejudicial a saúde. Tenho amigos e funcionarios que já pararam de fumar cigarro. e estão melhor" *sic*;
- "Acredito como médica ser extremamente importante a aprovação dos dispositivos eletrônicos para fumar no Brasil. Hoje proibidos, são vendidos de modo desenfreado e sem regulamentação. Dentre estes temos produtos com estudos científicos comprovados de redução de danos , ex IQOS,e tê-los poderia significar um imenso benefício para toda a sociedade . Assim sou a favor da aprovação junto com a possibilidade de regulamentação dos dispositivos por parte da Anvisa" *sic*;
- "Acredito esse ser o melhor caminho para diminuir os riscos do consumo de produtos derivados do tabaco" *sic*;
- "Acredito que a Anvisa deve regulamentar, uma vez que já é utilizado por muitos brasileiros. Regulamenta e torna-se produto nacional, gerando emprego e renda" *sic*;
- "Acredito que a ANVISA precisa se guiar somente pela ciência e liberar o uso de cigarros eletrônicos, já que eles são comprovadamente menos prejudiciais que os cigarros convencionais. Eu estou parando de fumar e tenho dificuldades de comprar Líquidos de fontes seguras pois os produtos estão proibidos até o momento" *sic*;
- "Acredito que a liberação de venda e uso de DEF é algo plausível pois faz menos mal que os cigarros convencionais" *sic*;
- "Acredito que a liberação regulamentada de um produto (nesse caso específico do cigarro eletrônico), não só atinge o direito do consumidor de adquirir o produto, bem como, traz benefícios para salvaguardar as medidas de prevenção e fiscalização, trazendo maior segurança para o consumidor e para os órgãos de fiscalização" *sic*;
- "Acredito que a questão de avaliação de redução de danos para os usuários de dispositivos eletrônicos de fumar, como forma de largar o cigarro, está sendo negligente em não observar o aumento em um aspecto geral de qualidade de vida e diminuição de problemas respiratórios que esses usuários conseguem mediante a migração para para os dispositivos eletrônicos de fumar" *sic*;
- "Acredito que a regulamentação no Brasil está muito atrasada. Em países desenvolvidos a população já tem acesso há anos como forma de tratamento" *sic*;

- “Acredito que até os dias de hoje, o e-cig já salvou muitas vidas, e tenho convicção sobre isso, tenho certeza que eu estou largando o vício da nicotina aos poucos e já parei de usar o tabaco! Me ajudou e vai ajudar muitas pessoas” *sic*;
- “Acredito que com a liberação de cigarros eletrônicos, irá ajudar bastante na questão de saúde publica” *sic*;
- “Acredito que devem ser liberados, regulamentados” *sic*;
- “Acredito que devemos manter a liberdade de uso/consumo de todos os produtos, todos mesmo, porem manter uma regulamentação efetiva/clara informando todos os riscos aos usuários. É papel da ANVISA garantir que o mesmo, tenha o menor risco possível ao usuário final” *sic*;
- “Acredito que devemos regularizar os dispositivos eletrônicos para fumar no sentido de garantirmos uma rastreabilidade do produto, especialmente no que tange as substancias oferecidas pela indústria. E a regulação e posterior taxação também irá poder garantir uma compensação para a sociedade seja no reinvestimento na saúde, seja para outros fins, até porque o que não podemos é continuar fingindo que isso não é uma realidade no país aonde a oferta de produtos eletrônicos para fumar ilegais e contrabandeados estão cada vez mais presentes e sendo consumidos pela população” *sic*;
- “Acredito que é importante liberar a produção e comercialização de cigarros eletrônicos no Brasil pois a pirataria está tomando conta, precisamos dar liberdade aos consumidores garantindo qualidade e adequação às melhores práticas regulatórias” *sic*;
- “Acredito que é necessário a regulamentação e comercialização dos produtos pois, eles podem ajudar na redução dos riscos para saúde do fumantes introduzindo uma nova alternativa menos nociva. A não regulamentação já esta levando os consumidores ao mercado ilegal atualmente, pois é uma realidade em diversos lugares o consumo destes produtos, porém com o agravante que não sabe-se o que estão consumindo e o estado também não recebe sua contrapartida em forma tributaria para lidar com os impactos da saúde no setor publico. Ao não regulamentar, estamos ignorando o problema de saúde publica, onerando o estado com os gastos que o mercado ilegal causa e sem formas de controle e monitoramento para uma gestão saudável do tema” *sic*;
- “Acredito que esse mercado já é uma realidade no país e basta uma pesquisa rápida no Google para ter acesso a sites que vendem o produto ilegalmente em território nacional, sem qualuqer controle sanitário. A regulamentação é urgente, pois a ausência dela apenas coloca em risco os cidadãos que não deixam de consumir os produtos, mas o consomem sem qualquer respaldo da agência reguladora. Não regular é uma forma passiva de aceitar a ilegalidade e ser conivente com o risco de saúde trazido por produtos ilegais” *sic*;
- “Acredito que ja deveria ter sido regulamentado e liberada a venda em todo o país, visto que ja é amplamente utilizado por nossa populacao, sem que a mesma

possa ter acesso a produtos de qualidade, o vape me ajudou a largar o cigarro, e posteriormente tambem parei de utilizar o vape, é uma ferramenta essencial a redução de danos, mudo completamente a minha vida" *sic*;

- "Acredito que legalizar o uso é a melhor forma de tentar reduzir os impactos da qualidade dos que são vendidos hoje ilegalmente, de uma forma segura e com empresas atuantes do setor" *sic*;
- "Acredito que o cigarro eletrônico deve ser liberado no Brasil, uma vez que estudos comprovam que o cigarro eletrônico tem menos prejuízos a saúde, e principalmente para que seja corretamente e claramente comercializado. Ja que hoje, mesmo sendo proibido, é de facil acesso em todo o pais a compra e o consumo do produto irregular, que pode não estar de acordo com as normas seguras de produção . Alem do mais, a comercialização de um produto não regulamentado, não gera a captação de impostos, o que é ruim para a população e para o governo" *sic*;
- "Acredito que o olhar para os novos dispositivos eletrônicos deva ser não apenas para substituir o cigarro, mas para mudanças de comportamentos futuros em relação ao tabagismo. Muitas pessoas usam Vapes e não tem nenhuma afeição ao tabaco tradicional. Outras procuram vapes para substituir pelo cigarro tradicional. O produto que percebi realmente possuir uma característica de substituição ao cigarro tradicional, são os de tabaco aquecido, já que possuem características semelhantes ao cigarro tradicional. Tive a oportunidade de consumir o Iqos por 3 meses. Consegui deixar completamente o cigarro tradicional. Minha maior frustração foi que meus heets de tabaco aquecido acabaram, e sem alternativas, voltei para o cigarro tradicional. Não tenho conhecimentos técnicos e científicos para falar sobre os benefícios ou malefícios dos produtos de tabaco aquecido. O que posso contribuir é que realmente ele traz essa condição de substituir o consumo pelo cigarro tradicional. O que percebi fi*sic*amente nesses 3 meses de consumo do Iqos foi: Ausência de tosse, pigarro, melhora da rinite, da voz e da condição respiratória, já que costumo andar de bicicleta. Continuar a proibição de um produto que já se consome em massa no Brasil e que de proibido só tem um título legal interno regulatório, só irá favorecer o mercado ilegal, desinformado e apelativo. Acho que assumir essa nova realidade de consumo, bem como orientar a sociedade e fiscalizar a qualidade dos produtos, faça mais sentido" *sic*;
- "Acredito que o Relatório Parcial não levou em conta, de forma analítica, as pesquisas realizadas no Reino Unido e em vários países da Europa" *sic*;
- "Um Relatório que se apresenta bastante direcionado a não Regularização do produto. Relatório carregado de parcialidade" *sic*;
- "Com o máximo respeito, entendo que a não Regulamentação dos Dispositivos pela Anvisa poderá trazer mais danos à saúde da população, uma vez que não regulamentado, torna ainda mais difícil o controle" *sic*;

- “Acredito que os AIR sejam realmente melhores para a saúde do que vapes, toda pesquisa que fiz sobre o assunto e olhando os dois lados, percebi que eles são uma alternativa muito interessante e melhor do que quem fuma cigarros comuns” *sic*;
- “Acredito que os cigarros eletrônicos devem ser regulamentados no Brasil. Dado que o consumo já existe através do consumo ilegal, regulamentar é a única forma de garantir a integridade dos produtos, consumidores e temas sanitários. Assim como o correto recolhimento dos impostos” *sic*;
- “acredito que os cigarros eletrônicos fazem "menos mal" do que cigarros convencionais, por este motivo sou a favor da regularização da produção deste tipo de cigarro (eletrônicos) em nosso país além do que diminuiriamos a comercialização (ilegal que hoje ocorre de forma desordenada no Brasil) deste tipo de cigarro” *sic*;
- “Acredito que os DEF podem contribuir na redução de doenças causadas pelo tabaco, além de trazer mais empregos, com regulamentação dos fornecedores e vendedores desses dispositivos” *sic*;
- “Acredito que uso do cigarro elétronico esteja ajudando muitos Brasileiros a para o uso do cigarro” *sic*;
- “Acredito ser a liberação regulada a melhor solução para a onda de cigarros eletrônicos e falsificados que inundam o mercado brasileiro. Além do obvio aumento na arrecadação de impostos, o governo terá melhores dados para agir em campanhas de prevenção e irá contribuir para a desestruturação de grandes organizações criminosas. As empresas do setor do tabaco, muito fortes no sul do Brasil, que empregam milhares de pessoas e contribuem com um sistema que beneficia milhares de agricultores, que tem sua renda única e exclusiva do tabaco. Essas empresas já possuem expertise e saberão melhor que qualquer governo como contribuir para que este seja um mercado lucrativo tanto para a empresa, quando para o governo. Essas empresas possuem produtos desenvolvidos ao longo de vários anos e por muitos especialistas, muito mais seguros, mas ainda assim com riscos, do que o DEF encontrados hoje no mercado ilegal. Se pegarmos como exemplo grandes mercados consumidores de tabaco, como Europa e América do Norte, que estão mais a frente em termos de regulação, tento em muitos lugares a maconha como produto comercializado dentro da lei, isso ajuda na população que utiliza a substancia, que é um mercado que só cresce, a sair da ilegalidade e em muitos casos facilita na busca de ajuda contra o vício. Problemas existem e sempre vão existir, mas o melhor caminho é aprender com nações que já possuem esta experiência e aprender com seus erros e acertos, mas com certeza o caminho é a liberação” *sic*;
- “Acredito ser interessante regulamentar um produto que muitas pessoas já utilizam. Com isto o produto tem uma regulamentação em termos de qualidade e especificação” *sic*;

- “Alternativa 3 ANVISA gera proibição lícita, mas seja na internet ou em locais fí*sic*os na minha cidade se encontra facilmente sem nenhuma intervenção do setor público e pior...sem nenhuma licitude a comercialização” *sic*;
- “Anvisa: Na minha opinião de cidadão, a demora em aprovar e liberar o comercio, e uso dos cigarros eletrônicos, só traz malefícios” *sic*;
- “1- Uma vez regulamentado o consumidor estará respaldados por um produto que segue as normas; 2- Há milhares de brasileiros fazendo uso de produtos ilegais, trazendo problemas de saúde e falta de controle; 3- O Estado esta deixando de arrecadar impostos de muita relevância; 4 - Há empresas e pesquisa idôneas sobre o tema, que trazem emprego, renda e desenvolvimento para pessoas; 5 - O cigarro eletrônico é uma grande ferramenta para ajudar os fumantes de cigarro comum a parar de fumar; pois ele menos prejudicial que o cigarro normal” *sic*;
- “Ao longo dos anos inumeros testes foram realizados por laboratorios credenciados em diversas partes do Globo, comprovando que os DEF sao menos nocivos a saude que os cigarros convencionais, apenas este ponto ja seria benefico o suficiente para voces avaliarem a possibilidade de uma regulamentação deste dispositivo. Atualmente no Brasil sao vendidos todos os tipos de dispositivos sem nenhuma fiscalização fi*sic*a, a nao ser atraves de denuncias. Milhares de brasileiros ja fazem uso deste tipo de mecanismo, o que precisamos é de uma regulamentação de quais os tipos de DEFs podem ser utilizados, (sistemas fechados) seriam os mais seguros neste momento” *sic*;
- “Ao proibir a fabricação e comercialização destes dispositivos eletrônicos além de perder contribuições financeiras, está sendo fomentado um mercado ilegal sem qualquer tipo de controle de qualidade destes produtos. Sendo o consumidor o mais prejudicado por não ter garantida de qualidade do produto e com maior probabilidade de adoecimento e consumo de substancias nocivas fabricadas por empresas não regulamentadas” *sic*;
- “Aos 69 anos e dois sem fumar, afirmo que defenderei o uso do cigarro eletrônico como a forma mais efetiva de largar o vício. Espero que Anvisa se preocupe em uma regulamentação que impeça de jovens não fumante usarem, mas, principalmente que os fumantes sejam incentivador a usarem” *sic*;
- “Apesar do Relatório apresentar preocupações gerais pertinentes, o processo se perde no decorrer do texto, quando correlações inadequadas são feitas para, ao que parece, forçar uma escolha da alternativa 2 como a melhor solução para a presença dos aparelhos eletrônicos para fumar entre a população brasileira” *sic*;
- “Um outro problema que vejo no Relatório é uma seleção de achamos científicos, novamente tentando forçar, deliberadamente ou não, a escolha de uma alternativa parcial para o melhor encaminhamento da questão em território nacional” *sic*;
- “Apóio a comercialização do vape no Brasil” *sic*;

- “apoio a liberação controlada de cigarros eletrônicos, sabendo da responsabilidade com a qualidade que as empresas idôneas do Brasil já trabalham há tantos anos” *sic*;
- "Apoio a liberação dos DEFs com regulamentação apropriada por parte da ANVISA pelos motivos abaixo descritos: Se considerarmos de forma comparativa a toxicidade da fumaça do cigarro aos aerossóis emitidos pelos DEFs, podemos constatar com respaldo na literatura científica, que os DEFs reduzem em mais de 90% a concentração das substâncias carcinogênicas, além da não produção de monóxido de carbono, tornando seu uso vantajoso para tabagistas, que pelos mais variados motivos não param de fumar. Proibir tais dispositivos priva essas pessoas de produtos de risco reduzido em relação ao cigarro e as condena a permanecer usando os cigarros tradicionais mais tóxicos que os DEFs. A atual política de proibição dos DEFs tem se mostrado ineficaz, pois é cada vez mais comum encontrar pessoas usando estes dispositivos no nosso dia a dia. A comercialização ocorre abertamente em vários estabelecimentos comerciais e até mesmo em camelôs. Isso dá margem a atuação de contrabandistas que trazem produtos sem adequada análise de qualidade por parte das autoridades sanitárias brasileiras dos produtos vendidos, possibilitando sonegação fiscal por esse tipo de comércio. Uma regulamentação por parte da ANVISA permitirá um maior controle de qualidade dos DEFs a serem comercializados no Brasil, campanhas de orientação de conteúdo baseado em dados científicos sobre estes produtos e maior clareza aos consumidores de quais são os dispositivos comercializados com respaldo da ANVISA. Reforçando que liberação não significa a comercialização de forma indiscriminada de inúmeros dispositivos, pois a autorização para comercialização, ocorre por análise de cada produto individualmente que devem ser apresentados por cada fabricante para análise da autoridade sanitária” *sic*;
- “Após 30 anos fumando até 3 maços de cigarro por dia e tentado todas alternativas inexistente, larguei o cigarro com menos de um mês de uso do vape” *sic*;
- “Seis meses depois os benefícios à minha saúde são perceptíveis no dia-a-dia” *sic*;
- “O vape é seguro, os componentes utilizados na confecção de e-liquids são amplamente utilizados na industria alimentícia e cosméticas. Só é necessário evitar o acesso de adolescentes ao contato desnecessário inicial com a nicotina através de pods descartáveis” *sic*;
- “após 30 anos fumando uma carteira de cigarro em média por dia, passei a usar um vaporizador eletrônico no dia 17/01/2019 e desde esse dia nunca mais coloquei um cigarro na boca... minha respiração, cheiro, alimentação, sono e auto estima se transformaram desde esse dia e a cada dia q passa me sinto mais disposto e mais confiante... já diminuí bastante o consumo e minha esposa já

parou por completo o consumo de nicotina tbm através do vape. Tendo em vista a incrível melhora em relação ao consumo dos cigarros tradicionais, tive a iniciativa de estender esse benefício a minha mãe tbm, que mesmo com a saúde debilitada não conseguia largar o cigarro. Agradeço a essa tecnologia dos vaporizadores eletrônicos e a vcs por estarem buscando esse caminho para erradicar de vez esse mal q assola pessoas pelo mundo todo. Obrigado! ” *sic*;

- “Após fumar desde os 16 anos. Larguei o cigarro substituindo-o pelo vapor a mais de 6 anos... ” *sic*;
- “Minha saúde melhorou muito desde então bem como minha qualidade de vida” *sic*;
- “Após meu a troca do cigarro tradicional (por combustão) pelo dispositivo de administração de nicotina por vaporização (vape) notei melhora em vários aspectos, como diminuição do cansaço, diminuição notável de crises de alergia respiratória, melhora no paladar e na qualidade do sono” *sic*;
- “aprovem/liberem a comercialização de cigarros eletrônicos no Brasil! ” *sic*;
- “aprovo” *sic*;
- “Aprovo e reforço a regulamentação como forma de além de mais segurança no uso, gerações de empregos legais no pais com esse produto” *sic*;
- “até 95% menos prejudicial a saúde” *sic*;
- “Até então foi o único meio plausível que obtive para deixar o tabagismo, respiração ofegante melhorou obtive uma melhorada na condição de saúde, no geral! Por ventura, a anvisa deve efetuar fiscalização acentuada sobre os líquidos, essências e demais acessórios internos dos aparelhos. Países com condições de vigilância tão efetivos quanto a ANVISA, Europa América do Norte, Países baixos autorizam e demais outros... autorizam a utilização dos cigarros eletrônicos” *sic*;
- “Por fim a proibição quanto ao uso por crianças e adolescentes devem ser rigorosamente estabelecida assim como em relação aos cigarros de combustão” *sic*;
- “Atualmente o Mercado se encontra inundado por marcas de produtos falsos, onde é praticamente uma loteria se o que estamos comprando é 100% original e seguro, muitas vezes nós temos que optar pelo produto mais caro e de lojas grandes para ter a certeza que estamos usando algo de qualidade, que vai nos ajudar em vez de prejudicar (que é a grande realidade dos juices e dispositivos de segunda linha) manter o cigarro eletronico (vape) ilegal é praticamente assinar um atestado de desinformação e despreocupação com o consumidor” *sic*;
- “Atualmente, apesar de proibidos no Brasil, os Dispositivos Eletrônicos para Fumar - DEF de diferentes procedências são encontrados no mercado nacional e o acesso a esses produtos é extremamente fácil, tanto em lojas fí*sic*as, quanto em lojas virtuais. Esse contexto evidencia que a proibição de produção e de

distribuição podem estar incentivando o comércio clandestino, por obvio desregulado e desregrado, em diferentes regiões do Brasil. Assim sendo, a Universidade de Santa Cruz do Sul acredita que a autorização de produção e comercialização dos DEFs, dentro dos rígidos padrões de qualidade, associada ao compromisso de a indústria investir em pesquisas científicas para elucidar as hipóteses que cercam essa questão, principalmente no que se refere à saúde dos usuários, e a um programa rigoroso de vigilância sanitária, ainda seria a melhor forma de auxiliar para a tomada de decisões mais efetivas, uma vez que embasadas em princípios científicos" *sic*;

- "Atualmente, países desenvolvidos entendem e regulam os DEFs com o ideal de permitir liberdade de escolha ao cidadão, principalmente se tratando de produtos cientificamente menos nocivos à saúde (estudos governamentais de Canadá e Reino Unido, entre outros). No Brasil, a presença e consumo desses produtos não apenas é uma realidade, como cresce exponencialmente a cada mês financiando o mercado ilícito, deixando de arrecadar impostos para para a União, e dando livre acesso à produtos de procedência duvidosa aos cidadãos brasileiros. Enquanto isso, empresas sérias, que respeitam as leis e normas do governo e da ANVISA, que pagam seus impostos em dia e que geram empregos ao país, são proibidas de competir nesse mercado, já existente. Assim como o cigarro tradicional, a melhor forma de combater seu consumo é educando a população sobre os riscos associados ao produto, e dando liberdade para as pessoas de tomarem suas próprias decisões. Entendendo que os DEFs são produtos menos nocivos para a saúde, como comprova a ciência de países sérios, não existe senso lógico de proibi-los e não regula-los enquanto produtos mais danosos à saúde são liberados e regulados pela própria ANVISA" *sic*;
- "Avaliando o relatório há muitos direcionamentos com vieses, não considerando estudos científicos muito robustos realizados pela própria indústria. O po*sic*ionamento da ANVISA de querer ainda assim manter a proibição, sendo que é sabido que há mais de 2 milhões de consumidores destes produtos no Brasil, fazendo o uso sem qualquer respaldo sanitário. e pensando na arrecadação de impostos, o quanto o Brasil está deixando de arrecadar destes produtos, valores que poderiam ser direcionados a varias áreas carentes neste país. Meu po*sic*ionamento é pela liberação, regularizar, cobrar impostos e ser justo. Deixar que adultos façam suas escolhas de usar ou não estes produtos, mas dando a oportunidade de fazer o uso legalmente e não como está o país hoje" *sic*;
- "Boa noite! Como ja sabemos , temos um mercado com mais de 2 milhoes de usuarios do protudo, contribuindo com 0% de impostos legais! Seria viavel tornar o produto legalizado, onde as empresas pudessem fabricar e comercializar os produtos, gereando empregos e renda formais e pagando os impostos devidos! " *sic*;

- “Boa noite, a minha experiência com dispositivo Eletrônico foi muito positiva p minha saúde de uma forma geral, eu fumava cigarro convencional em grandes quantidades eo dispositivo eletrônico trouxe sensação de saciedade e diminuição do uso de cigarros a ponto q tem dias q nem uso e nem sinto vontade de fumar” *sic*;
- “Boa noite, gostaria de registrar que minha experiência com os DEF tem sido muito positiva, uma vez que fumava cigarros de papel e sou obeso, o cigarro de papel me deixa muito cansado e com falta de ar, porém como na época trabalhava a noite tinha a sensação que ajudava a me manter acordado, durante o uso cheguei a ter que ir no hospital por conta de dores no pulmão, foi constatado broqueesoamos, o médico me disse que deveria parar de fumar rebitar locais fechados com ou sem presença de mofo e de materiais químicos que exalasse cheiros e etc, essa sensação de falta de ar e de dor me acompanhou por muito tempo, cheguei a pensar que estava enfartando. Quando conheci o cigarro eletrônico e passei a fazer uso minha respiração melhorou bastante e o encômodo do pulmão desapareceu após um tempo, então eu acredito que os DEF podem ser a salvação para muitos fumantes! Gostaria que os senhores colocassem a parte a questão da atividade para os jovens, e olhassem com carinho a parte que podemos ajudar muitas pessoas, não gostaria que nem meu pior inimigo morresse de falta de ar, quantas pessoas cigarro mata por ano no país? Vamos levar em consideração que o cigarro continua exposto a venda e ao alcance de todos, se conseguíssemos que todos daqui uns anos todas pessoas que fumam estivessem usando DEF e não cigarro? Com certeza as mortes diminuiriam muito, temos que aproveitar essa oportunidade e estudar uma forma de usá-la para o bem e não bani lá. Caso o vape que é sim menos prejudicial precisamos encarar isso e parar de querer ser politicamente corretos, seja realmente proibido, precisamos proibir a venda de cigarros também, coloca cigarro em farmácias e venda somente com receita e apenas para já fumantes, aí estariam fazendo alguma coisa que beneficiária 100% mesmo assim precisaríamos de uns 150 anos talvez para erradicar o tabaco do país, isso é muito radical? Proibir uma coisa que mata milhares e tem um custo altíssimo para o governo? Se é então proibir o vape que não matou ninguém (apenas pessoas que fizeram usso errado com THC por exemplo) é um absurdo! A liberação é um meio de controlar a quantidade e poder impor regras de uso, o contrabando nunca vai deixar de existir, então a proibição é deixar de lado algo que se pode controlar! ” *sic*;
- “Boa tarde, Não sou cientista, para ter alguma propriedade para debater com argumentos técnicos sobre a aprovação dos cigarros eletrônicos/ similares. acredito que o mesmo ofereça algum risco a saúde sim! mais diante do relatório percebo a ausência de argumentos técnicos com provas nos estudos ! vivemos no brasil aonde a guerra contra drogas se demonstra um verdadeiro fracasso!

infelizmente a melhor forma de educarmos nossa população é com a conscientização, não vejo vantagens em demandarmos investimentos agora que o produto esta totalmente disseminado no pais, para tentar acabar com o uso! e sim legislação onde se imponha limites e regulamentações como foi feito com o cigarro, que vinha demonstrando uma eficácia na diminuição do consumo de nicotina ao longo dos anos!! Por isso existe essa grande preocupação em relação a % de novos fumantes, vinhamos caindo desde os anos 2000 a aderencia de jovens ao vicio do cigarro, tudo isso sem proibição do mesmo! precisamos de um país onde tenhamos realmente estudos científicos autonomos e não com interesses políticos ou empresariais por trás. como se demonstra esse mesmo estudo! fico triste de ficarmos debatendo costumes sociais e perdendo tempo, que poderia ser executado com uma real educação e não ficamos batendo na tecla da imposição estatal! sendo que o mesmo deveria focar no ba*sic*o pois ainda somos um país de 3º mundo ! Espero contribuir de alguma forma ! abraços" *sic*;

- "Boa tarde, Os cigarros eletrônicos foram criados para redução de danos, uma forma de parar de fumar. Nós fumantes, literalmente precisamos dessa ferramenta para nos mantermos longe dos malefícios do cigarro. Com a proibição, nos vemos fadados a comprar produtos não regulamentados. Não podemos retroceder nesse quesito, diversos países de primeiro mundo já regulamentaram e porque esse dificuldade toda aqui no Brasil? O cigarro convencional, continua disponível para qualquer um em qualquer idade. Dificilmente algum estabelecimento não venda para menores. Não podemos cair na falsa ideia que no Brasil, os estabelecimentos cumprem as leis a risca. Precisamos abrir a mente, pensar literalmente nas pessoas que largaram o cigarro e hoje vivem muito melhor. As campanhas deveriam ser reversas, indicando aos fumantes a alternativa do e-cig. Vamos fazer do Brasil um exemplo contra o tabagismo" *sic*;
- "Bom sou usuário de Vape a mais de 4 anos e venho aqui dizer que minha condição f*isic*a e pulmonar melhorou e muito" *sic*;
- "Cada pessoa tem a liberdade de escolher o que usar, e se o cigarro já é liberado igual mente deveria ser feito com os dispositivos eletrônicos" *sic*;
- "Cada um deve ter responsabilidade e liberdade sobre seu próprio corpo, não cabe ao governo definir o que eu devo ou não fumar, somos adultos e seres humanos iguais a vocês, não estamos abaixo e nem a cima. O papel de vocês não é ser nosso pai, não tentem fazer isso" *sic*;
- "Chega de regressão, o Brasil não deve ir no caminho contrário do resto do mundo https://vapekit.co.uk/blog/worldwide-regulation-of-the-vaping-industry-ultimate-guide/" *sic*;
- "CIGARRO ELETRÔNICO (USADO CORRETAMENTE) É 95% MENOS PREJUDICIAL" *sic*;

- “Cigarro eletronico não é todo esse mal que falam na mídia, consegui para de fumar cigarros normais, graças a os cigarro eletrônico hoje em dia fumo raramente aos finais de semanas, antigamente fumava de 2/3 maços por dia” *sic*;
- “Cigarro eletrônico não funciona comprei um simples não se se foi porque as excensias que eu comprei não tinham nicotina mas no meu caso não resolveu” *sic*;
- “Cigarro eletrônico tem apenas a nicotina em comparação com o cigarro que tem 4700 substâncias tóxicas” *sic*;
- “Cigarro eletrônicos contrabandeados já são uma realidade no Brasil, só não enxerga quem não quer. Entram por nossas fronteiras sem controle sanitário e sem pagar impostos... além disso, apresentam uma alternativa menos danosa para os fumantes de cigarros. Não entendo como a ANVISA, diferente dos órgãos reguladores dos principais países do mundo, ainda não autorizou a comercialização... ” *sic*;
- “Cigarro 🚬 mata... Só isso por se só já é o suficiente. “Vapor não gera fumaça (queima) que possam ter mais estudos ... a 8 meses sem esse maldito cigarro” *sic*;
- “Cigarros eletrônicos já foram comprovados serem menos prejudiciais do que os cigarros convencionais além de ajudar as pessoas a parar de fumar, é preciso abordar o tema de forma pragmática e técnica, seguindo países avançados como Inglaterra, Canadá, Nova Zelandia e outros. Apesar de proibidos há 13 anos, o comércio ilegal já dominou o país e as pessoas estão usando sem informação, sem controle e sem qualquer qualidade garantida. Se a proibição se mantiver, haverão ainda mais consumidores recorrendo ao mercado ilegal, uso por menores e risco de contaminações e outros problemas graves, a Anvisa precisa criar uma legislação que realmente proteja os consumidores e não organizações de saúde que recebem dinheiro internacional para influenciar as decisões de nosso país” *sic*;
- “Cigarros eletrônicos já são consumidos no Brasil independentemente de serem proibidos, especialmente pelos mais jovens. Então é preferível que seja autorizado o consumo e comercialização destes produtos para que tenhamos controles sanitários adequados e rastreabilidade dos produtos que chegam até os consumidores” *sic*;
- “Cigarros eletrônicos são a melhor ferramenta para quem quer parar de fumar” *sic*;
- “Cigarros eletrônicos são a resposta anti tabagista do mundo todo e as pesquisas apontam para isso , não nos deixe no escuro , utilizando aparelhos parecendo bandidos ! ” *sic*;
- “Cigarros eletronicos são bem menos prejudiciais, do que os cigarros comerciais, fumaça menos agressiva, menos componentes quimicos” *sic*;

- “Cigarros eletrônicos são menos prejudiciais a saúde dentro do cenário atual do Brasil onde apenas o cigarro é legalizado. Não há comprovações de que faz tão mal quanto, mas com certeza é nítido a extrema quantidade de substâncias contidas em um cigarro convencional se comparadas com um cigarro eletrônico. Há deveras pessoas que trocaram para o mundo do eletrônico e tiveram resultados positivos, grande parte até conseguiu se livrar do vício. Se podemos ter uma droga legalizada que eventualmente mostra os problemas de saúde, nada mais justo que ter ambas legalizadas” *sic*;
- “Cigarros eletrônicos viciam e matam. Devem continuar proibidos” *sic*;
- “Cigarros eletrônicos, devem ser regulamentados o maís rápido possível, a venda está fora de controle em todos os sentidos. A proibição nunca foi uma solução viável em vários outros produtos e não será nesse caso” *sic*;
- “Com base no propósito declarado publicamente no documento – “Proteger a população dos riscos e agravos associados ao uso dos Dispositivos Eletrônicos para Fumar (DEF)” – não vejo razão para que dados de adesão e proliferação de substâncias adititivas antes de depois da regulamentação sejam adicionados ao estudo. Devemos levar em consideração o impacto postivo da regulamentação, exemplo vivido no Brasil com a regulamentação do álcool e cigarros, hoje conseguimos colher os benefícios dessas regulamentações aplicadas décadas atras. O Brasil é um case de sucesso quanto a aplicação de regulamentação e seguimento pela indústria. Hoje a indústria do tabaco além de seguir políticas que contribuem para o ambiente fiscal tem papel de parceria em termos de desenvolvimento da agricultura, manutenção de famílias de vivem do campo, respeito a políticas ambientais e desenvolvimento da indústria em termos de tecnologia e injeção de profissionais no mercado. A alterativa 2 citada no documento não é capaz de frear a entrada ilegal destas substâncias ou de combater inclusive a divulgação por meio de redes sociais, a indústria brasileira pode ser instrumento de retenção de danos e fonte de alternativas mais seguras e além de controlar o consumo trariam benefícios para uma cadeia gigante de produção. A exemplo da lei seca e o trabalho realizado de consientização pela indústria do álcool. Como exemplo a ser analisado hoje estima-se que 1,5 milhões de brasileiros consomem maconha – ilegal e não regulamentada e mais de 60% destes entraram em contato com a droga antes dos 18 anos. Existem inúmeros documentos referenciando os benefícios de trasformar drogas antes ilícitas em produtos regulamentados – cito aqui o exemplo da liberação cannabis p*sic*oativa liberada no Uruguai e alguns locais dos Estados Unidos com leis restritas que beneficiam tanto os consumidores que antes adereriam a fontes ilegais e com risco aumentado quando a coleta de impostos pelo governo que pode ser reinvestida em políticas públicas de saúde. Não existe sentido frear um movimento global de redução de riscos que apresenta casos de sucesso em inúmeros países. Unificar todas as alternativas existentes no mesmo documento

é outro engano de análise, sabemos que ferramentas de análise como a ávore de medidas deve ter um fenômeno analisado por vez – dispositivos de tabaco aquecido não são comparáveis com dispositos de nicotina líquida , por exemplo o IQOS tem extensa documentação com comprovação científica da alegação de redução de danos e de benefícios à saúde aceito inclusive pelo FDA nos Estados Unidos – documentação ignorada pelo relatório. O aumento de produtos consumidos de tabaco aquecido não referencia por exemplo a redução de consumo de cigarro convencional, uma vez que a ponte para a cessação do fumar se dá através de soluções intermediárias como os dispositivos liberados na Europa, Ásia e Estados Unidos. Pode- se inclusive comparar o aumento do consumo entre jovens e crianças entre países com liberação de produtos de risco reduzido com aqueles onde não temos esta regulamentação, é comprovado que a normatização educa e restringe a proliferação de consumo. Poderíamos inclusive tratar de avaliar política de restrição de flavorizantes, ou inclusive de plataformar permitidas ou não. Além de minimizar o impacto pode-se direcionar os esforços de transição do cigarro – hoje grande parte proveniente de contrabando – para soluções mais tecnológicas. Acredito que o Brasil pode liderar o cenário global em termos de políticas públicas de redução de consumo de cigarro, mas para isso precisamos de políticas que trabalhem como ponte entre o cenário atual e o futuro que almejamos. O relatório é uma porta para discussão e a sociedade brasileira merece fazer parte desta decisão" *sic*;

- "Com o objetivo de contribuir com a Tomada Pública de Subsídios nº 6/2022 ("TPS"), a Souza Cruz Ltda. (British American Tobacco" – BAT Brasil), apresenta, em anexo, uma manifestação geral sobre o Relatório Parcial de Análise de Impacto Regulatório (AIR) elaborado pela Gerência Geral de Registro e Fiscalização de Produtos Fumígenos, derivados ou não do Tabaco (GGTAB). A manifestação é acompanhada de um Anexo Técnico (Doc. 01) que apresenta evidências científicas atualizadas sobre as questões abordadas na TPS, as quais são devidamente submetidas como Anexos à manifestação. Assim, na sequência dessa introdução, a BAT submete à ANVISA, como sua contribuição, os seguintes documentos: - Contribuições da Souza Cruz Ltda. para a TPS e o processo de regulação de Dispositivos Eletrônicos para Fumar ("DEF") – pp. 01/75; - Doc. 01: Anexo Técnico às Contribuições da Souza Cruz: – pp. 76/138; - Anexo 01: Avaliação científica dos sistemas eletrônicos de liberação de nicotina fabricados pela British American Tobacco – pp. 139/146; - Anexo 02: Avaliação Científica dos Produtos de Tabaco Aquecido fabricados pela British American Tobacco, fevereiro de 2021 – pp. 147/155; - Anexo 03: Materiais de suporte de fontes independentes – pp. 156/172; - Anexo 04: Relatório Científico do Dr. Michael Madden, 5 de maio de 2022 – pp. 173/180; - Anexo 05: Relatório Científico do Professor Ian Irvine, "Diretrizes da Boa Política para o Vaping", 13 de fevereiro de 2020 – pp. 181/229; - Anexo 06: Relatório Científico do Professor Casey B.

Mulligan, “Estudo Econômico do Efeito sobre Produtos com Risco Reduzido (Reduced Risk Products – “RRPs”) na Prevalência do Tabagismo”, 9 de março de 2022– pp. 230/345; - Anexo 07: Relatório Científico do Professor Winer, 18 de maio de 2021 – pp. 346/375; - Anexo 08: Parecer Científico do Professor Wouters, “A questão da aplicação da Convenção-Quadro sobre Controle do Tabaco aos Sistemas Alternativos de Liberação de Nicotina”, 9 de julho de 2019 – pp. 376/400; - Anexo 09: Relatório Científico do Professor Kessler, 20 de dezembro de 2020 – pp. 401/441; - Anexo 10: Relatório Científico do Professor Mavroidis, “Sistemas Alternativos de Liberação de Nicotina (Alternative Nicotine Delivery Systems – ANDS) como cigarros eletrônicos e produtos de tabaco aquecido”, Parecer Jurídico sobre a Compatibilidade de sua Proibição com a Lei da Organização Mundial do Comércio (OMC) – pp. 442/509; - Anexo 11: Parecer Científico do Professor W. Kip Viscusi, “Análise da percepção de risco sobre o uso de DEFs e outros produtos de potencial risco reduzido na Europa”, de 17 de dezembro de 2020 – pp. 510/576; - Anexo 12: Parecer Científico do Professor Professor Mitchell Smooke, da Universidade de Yale, “Análise das propriedades termais do produtos de tabaco aquecido” – p. 577/587; - Anexo 13: Estudo “Incidência 2021”, elaborado pela IPEC Inteligência em Pesquisa e Consultoria – pp. 589/602; - Anexo 14: “Studies on second hand vaping” – pp. 603/608; - Anexo 15: “An Assessment of Indoor Air Quality before, during and after Unrestricted Use of E-Cigarettes in a Small Room”, por Grant O’Connell, Stéphane Colard, Xavier Cahours e John D. Pritchard – pp. 609/628; - Anexo 16: “Determination of Selected Chemical Levels in Room Air and on Surfaces after the Use of Cartridge and Tank-Based E-Vapor Products or Conventional Cigarettes”, por Jianmin Liu, Qiwei Liang, Michael J. Oldham, Ali A. Rostami, Karl A. Wagner, Gene Gillman, Piyush Patel, Rebecca Savioz and Mohamadi Sarkar – pp. 629/650; - Anexo 17: “Comparison of the effects of e-cigarette vapor and cigarette smoke on indoor air quality”, por T. R. McAuley, P. K. Hopke, J. Zhao & S. Babaian – pp. 651/660; - Versões originais em inglês dos Anexos 1 a 2 e 4 a 12 – pp. 661/975. Os documentos científicos trazem informações da maior relevância que deixaram de ser consideradas pela Agência, as quais recomendam a eliminação da barreira de entrada para a comercialização do produto no mercado nacional, mediante regulação equilibrada de qualidade, segurança e informação. Dentre as diversas questões abordadas, os estudos demonstram que, com base na totalidade das evidências atualmente disponíveis, o uso exclusivo de DEFs fabricados sob padrões adequados de qualidade e segurança é menos prejudicial à saúde do que o consumo de cigarros. Justamente por isso, tais produtos têm o potencial significativo de redução dos danos associados ao consumo de cigarros/e de exposição à fumaça dos cigarros, sendo exatamente essa a estratégia adotada em outros países e defendidas por autoridades mundo afora. À luz de tais elementos técnicos e científicos, a BAT Brasil avalia que o Relatório Parcial de

AIR apresenta deficiências graves que prejudicam o estudo adequado do problema, a consideração apropriada das alternativas regulatórias disponíveis, o exame das consequências da solução sugerida e implicam, ao cabo, tanto vícios jurídicos de motivação, quanto riscos de violações a diversos direitos tutelados. As falhas em questão decorrem de erros em diversas etapas da análise de impacto regulatório – a começar por seu descolamento da realidade. Com efeito, já no processo de identificação do problema regulatório, sequer se considera o mercado ilegal que já existe, a que têm acesso milhões de brasileiros e que causa problemas gravíssimos, os quais não serão enfrentados com a proibição pura e simples dos DEFs – proibição essa que, até hoje, enquanto vigente o art. 1º da RDC nº 46/2009, não inibiu o contrabando nem o descaminho. Os estudos apresentados pela GGTAB foram selecionados de forma enviesada, sem a consideração de outra vasta gama de evidências robustas e independentes favoráveis à comercialização de DEFs, inclusive como medida de proteção à saúde em razão do impacto na redução do ato de fumar. Trabalhos científicos diversos que, dentre outros, (i) concluíram pela existência de benefícios decorrentes da substituição dos cigarros pelos DEFs; (ii) refutaram o argumento de que os DEFs seriam "porta de entrada" para o cigarro; (iii) constataram serem reduzidos os riscos efetivos de intoxicação a partir da comercialização do produto segundo padrões adequados de segurança; bem como (iv) indicaram que a percepção social sobre o produto destoa da realidade, por corresponder a uma superestimação dos riscos inerentes aos DEFs, e não o contrário. Além disso, o problema regulatório, tal como endereçado (i.e., "os riscos e agravos associados ao uso" dos DEFs), ignora que se trata de produtos de periculosidade inerente, de modo que o enfrentamento do tema deve ser realizado pelo risco comparativo, à luz de outros dispositivos lícitos existentes no mercado nacional. As falhas também estão presentes na identificação da base legal de atuação da Agência Reguladora. Além de não indicar de forma expressa qual o fundamento legal para o banimento dos DEFs (que, frise-se, não são produtos fumígeros) no mercado nacional, a ANVISA desconsiderou limites materiais extraídos do ordenamento jurídico para o exercício de seu poder regulatório. De forma específica, é necessário que a atividade de ordenação seja orientada pelas premissas da Lei de Liberdade Econômica. Além disso, o Relatório desconsidera que, à luz dos arts. 8º e 9º do CDC, os produtos de periculosidade inerente devem ser preferencialmente regulados por instrumentos de informação, cabendo aos próprios consumidores a tomada de decisão quanto ao seu consumo, no âmbito de seu livre arbítrio. Não fosse o bastante, o Relatório alude à CQCT, cuja natureza é de soft law e não incide sobre DEFs; e que, no limite, ainda que pudesse servir de base para a atuação regulatória da ANVISA, pressuporia considerar as Declarações Interpretativas que subordinaram a incorporação da Convenção no ordenamento nacional aos preceitos de liberdade econômica; o

Protocolo para Eliminar o Comércio Ilícito de Produtos de Tabaco, ratificado no Brasil pelo Decreto nº 9.516/2018; e, à luz dos estudos apresentados, o forte potencial de que os DEFs atendam ao princípio da "harm reduction" – art. 1º, d da CQCT. Referidas deficiências conduzem à má identificação das alternativas de atuação pela ANVISA. Não se vislumbrou a possibilidade de adoção de medidas de educação e fiscalização no cenário de liberação dos DEFs no mercado nacional, com os benefícios que lhe são inerentes. O que causa ainda maior perplexidade: descartou-se de antemão a Alternativa 3, por considerá-la inviável, sem que sequer se avaliassem cenários possíveis de regulação equilibrada e adequada do produto. Isto é, uma regulação prudencial que pudesse tratar de aspectos de qualidade e segurança do produto em favor da população. Tampouco se cogitou, por exemplo, de uma alternativa que combinasse a liberação do produto com medidas educativas e campanhas como as cogitadas na Alternativa 2, aliada ao incremento da fiscalização em relação aos produtos ilícitos. Tudo isso resulta em uma avaliação absolutamente inadequada dos impactos de cada alternativa. Não bastasse a má delimitação dos meios para enfrentar um problema também equivocadamente concebido, os impactos avaliados pela ANVISA partem de premissas científicas equivocadas, incompletas e enviesadas. Ainda: desconsideram uma série de outros impactos não mensurados, tais como os já conhecidos e amplamente divulgados benefícios – com base na totalidade das evidências atualmente disponíveis – que o consumo dos DEFs em substituição completa aos cigarros acarreta para a saúde dos fumantes – que, com a proibição, ficariam impedidos de ter acesso a produtos de risco reduzido e com regulamentação adequada – e à própria redução do ato de fumar. Ignora, também, a extensão do mercado ilegal e o seu crescimento, que resulta na disponibilização de produtos sem qualquer controle de qualidade aos consumidores, na perda de arrecadação e em custos de fiscalização incrementados. Logo, as razões que implicaram a edição da Resolução nº 46/2009 não são as mesmas que justificariam a sua manutenção hoje – e, com maior razão, eventual proscrição absoluta dos DEFs, mediante a revogação do art. 2º da RDC nº 46/2009, tal como sugerido pela GGTAB. Essa proposta inviabiliza a comercialização de produtos que já atendem aos critérios de toxicidade de acordo com "protocolos e métodos científicos internacionalmente reconhecidos e aceitos, acompanhados da avaliação de risco de agravo à saúde do usuário e a comprovação da não contaminação do ambiente com compostos tóxicos", nos termos do art. 2º, §1º da Resolução, bem como fecha as portas para qualquer estudo presente e futuro nesse sentido. Trata-se de uma proposta de regulação desproporcional que não encontra amparo na base legal que conforma a atuação da ANVISA. Em suma, tem-se uma análise de impacto regulatório metodologicamente insuficiente e ilegítima, o que prejudica a validade de qualquer medida regulatória que dela decorra. Ao

fim e ao cabo, o Relatório Parcial de AIR deixa de considerar e investigar estratégias efetivas e viáveis de gerenciamento dos riscos do consumo de DEFs por outros meios que não a sua proibição, conforme realizado em diversos países desenvolvidos. Com o devido respeito, à luz dos estudos toxicológicos e testes científicos apresentados, que corroboram que os DEFs tem aptidão para reduzir os riscos à saúde em comparação aos riscos inerentes aos cigarros, e considerando o cenário de mercado ilegal já presente no Brasil, no qual circulam dispositivos sem qualquer controle, há um verdadeiro dever de regular da ANVISA no sentido de estabelecer critérios de qualidade, segurança e informação sobre o produto, sendo certo que a AIR tem que ser refeita levando-se em consideração os relevantes pontos suscitados nessa resposta, sob pena de violação ao devido processo legal" *sic*;

- "Com o POD e ou Vape como queiram chamar... consegui parar de fumar o cigarro normal facilmente... e a cada dia tenho me sentido melhor com o uso do Vape e o não uso de cigarros convencionais... Forma muito boa para parar de fumar e quem sabe um dia deixar inclusive do VAPE pois o mesmo não deixa a pessoa tão dependente quanto o cigarro convencional" *sic*;
- "Com todo o respeito, um testemunho de alguém que teve a vida melhorada pelo uso do cigarro eletrônico. Fumava mais de uma carteira de cigarro por dia por mais de 20 anos. Desde 2017 utilizo o cigarro eletrônico. Inicei com 6 mg de nicotina, hoje utilizo 1,5 mg de nicotina. Minha capacidade respiratória, paladar e sono melhoraram. A dependência p*sic*ológica também. Hoje consigo passar por longos períodos sem o uso da nicotina, em comparação quando fumava cigarros. Hoje acordo e não preciso de cigarro imediatamente, como era antes. Minha vida é mais normal, o vício já não é tão presente. Estar livre do tabagismo está cada vez mais próximo. Inidiquei o cigarro eletrônico para minha cunhada, que fez o uso de POD. Em um ano ela conseguiu parar totalmente com o consumo de nicotina (cigarro por combustão e eletrônico). São inúmeros os casos em grupos de combate ao vício de cigarrros. Espero que exista um entendimento de que, para o fumante de cigarros por combustão, o cigarro eletrônico, é sim, um redutor de danos, e que a segurança de um mercado regulado só trará mais benefícios para as pessoas que sofrem com o vício da nicotina. Sendo assim, a Alternativa 3 do relatória acima citado seria a mais adequada no meu entendimento. Por fim apelo para que a liberdade de escolha do cidadão seja respeitada e que o Estado Brasileiro, aqui representada pela Anvisa, cumpra o papel de regulação, vigilância e educação, e não o de poder autoritário, no sentido de excluir o povo brasileiro desse mercado. Obrigado" *sic*;
- "Comecei a fumar aos 14 anos, em repúdio aos meus Pais também fumantes. Fumei até os 42 anos, tentei algumas alternativas para parar de fumar ao longo deste período, mas infelizmente não tive bons resultados, o melhor que consegui foi quando minha primeira filha nasceu, onde parei por 2 anos, mas acabei

voltanto ao vício. Em dezembro passado, depois de muita insistencia da minha esposa, vendo minhas filhas reclamares do mal cheiro, decidi buscar uma nova alternativa, e ai encontei o Vape (Cigarro Eletronico), de lá até aqui, só tive benefícios, nao tenho mais os dedos amarelos, mau cheiro em mim, minhas roupas, meu escritório, meu carro, nao tem mais sujeira, nao gero lixo (bituca), nao incomodo mais as pessoas que estão ao meu redor, alem de voltar a sentir muitos cheiros, melhorar o paladar, dormir melhor, me sentir mais disposto, o vape me salvou do cigarro" *sic*;

- "Comecei a utilizar o "cigarro eletrônico" em 2017 e desde então mudou minha vida, pois eu fazia uso do cigarro comum, este me deixava sem olfato, paladar, cansado e depois que eu me adaptei ao "Vape" todos os meus sentidos descritos voltaram. E não tive problema algum até hoje com a utilização do "Vape". Apenas dificuldade de achar por causa da proibição de venda. Mas ele me fez abandonar o cigarro comum e só faço uso de essência importada com poucos ingredientes, como: propileno glicol, glicerina vegetal, essência e nicotina" *sic*;
- "Como cidadã e professora universitária que atua na área de controle da poluição atmosférica entendo que qualquer ação que possa impactar na redução de compostos que são emitidos da combustão do cigarro deve ser exaustivamente analisada. Fechar as portas para a discussão sobre os DEFs é fechar as portas para a redução de riscos do ato de fumar e também para controlar este mercado assustador de DEFs que estão entrando ilegalmente no Brasil. A alternativa 2 da consulta, que mantém a discussão e busca a regulamentação e ação efetiva da educação dos jovens, é a melhor no momento. É preciso uma ação educacional urgente e controle da ilegalidade de mercado. Conheço dispositivos como os que são produzidos com tabaco aquecido, com certeza são menos agressivos que o cigarro convencional, reduzindo emissões e são mais caros, dificultando o consumo. Uma migração do cigarro para dispositivos como este seria muito melhor do que o cigarro convencional, no entanto, as normativas precisam ser rígidas com os dispositivos que utilizam soluções de nicotina, as quais podem ser um caminho de aumentar o vício e de muitas doenças e intoxicações. Inclusive o item X. Estratégia de implementação, monitoramento e avaliação, prevê várias estratégias que poderão ser uma grande contribuição para o controle do tabagismo. Estudar o uso e controle destes dispositivos, bem como controlar o mercado ilegal é de fato uma minimização de riscos do ato de fumar. Espero que o Brasil seja equilibrado nesta decisão, que não incentive o comércio ilegal, que é um risco a saúde, meio ambiente e economia, mas que também não se abstenha de regulamentar da melhor forma possível o uso de dispositivos que, mesmo não sendo o tabaco convencional, ainda são um problema de saúde pública" *sic*;
- "Como cidadão, entendo que temos o direito de escolha e de consumo dos produtos que devemos utilizar, e o cigarro eletrônico é uma opção menos

ofensiva que o cigarro convencional, por isso entendo que deva ser liberado para consumo" *sic*;

- "Como mais de 2 milhões de brasileiros já estão usando este tipo de produto de forma ilegal e muito importante a Anvisa liberar este produto" *sic*;
- "Como médico, com residência em pneumologia e tendo trabalhado cerca de 30 anos em hospital de doenças pulmonares, sempre pesquisando e lutando contra o tabagismo, pelo imenso mal que causa à sociedade, não só aos indivíduos fumantes mas, também, a suas famílias, crianças e conviventes não-fumantes. Presenciei, lastimavelmente, muitos casos de câncer em fumantes e, assustadoramente, em não-fumantes (mas fumantes passivos), vítimas dessa praga. É com grande temor e pesar que vejo um grande número de jovens, muitos ainda adolescentes, voltando ao hábito do tabagismo (que havia sido reduzido para nossa alegria) por conta dos cigarros eletrônicos, seja pela novidade, pelo modismo, para se sentir integrado aos grupos... E observo a incrível velocidade com que se tornam dependentes, aumentando o consumo diário da nicotina. Sabemos que quanto maior a dose da nicotina, maior a dependência criada, e vemos isso acontecer publicamente sem nenhuma providência tomada para coibir ou, mesmo educar. A ciranda financeira, com seu poderoso exército, visa tão só o lucro não importando dizimar a saúde f*ísic*a e mental dos nossos jovens, destruindo o futuro do nosso povo. Cabe a nós, cidadãos e entidades cientes do seu dever de preservar o BOM, o BELO e o VERDADEIRO lutar pelos valores morais e éticos que vêm sendo destruídos ao longo dos anos no nosso país! Não podemos nos furtar à responsabilidade de estimular esse suicídio em massa, ainda que a longo prazo! " *sic*;
- "Como pesquisador, e bolsista produtividade do CNPq em desenvolvimento Tecnológico e Extensão Inovadora, entendo que a permissão da fabricação, importação e comercialização dos DEF, ao menos em caráter provisório, é importante que possamos melhor compreender os efeitos destes dispositivos para a saúde e sociedade. Atualmente inexiste no mercado brasileiro DEF que tenha sido autorizado pela ANVISA mediante tal processo, de tal forma que todos os produtos facilmente encontrados no mercado nacional são irregulares. Apesar de proibidos, o acesso a esses produtos é extremamente fácil, tanto em lojas f*ísic*as, quanto em lojas virtuais. Neste contexto, entendo que a proibição de produção e distribuição pode resultar no incentivo ao comercio clandestino e por óbvio desregulado destes produtos, como já evidenciado em diferentes regiões do Brasil. Desta forma, acredito que a liberação de produção e comercialização de DEF, associada a um compromisso da indústria em investir na pesquisa científica e a um programa de vigilância sanitária permitirá compreender os seus efeitos a saúde e a sociedade, e contribuir de forma decisiva para a tomada decisões embasadas em princípios científicos" *sic*;

- “Como tem sido amplamente divulgado, o Brasil é reconhecido mundialmente por implementar uma agenda com medidas regulatórias nas áreas de propaganda, controle sanitário de cigarros convencionais, advertências sanitárias nas embalagens dos produtos de tabaco, proteção contra o tabagismo passivo entre outras medidas. No entanto, pouco conseguimos avançar no combate ao mercado ilegal, que agora, além dos cigarros convencionais, avança também sobre os Dispositivos Eletrônicos para Fumar (DEFs), que são facilmente encontrados, apesar de proíbidos no país. Entendemos que a falta de regulamentação com o apropriado controle sanitário dos DEFs não contribui para a Política Nacional de Controle do Tabaco no Brasil, ao contrário, somente fortalece o mercado ilícito. Desta forma, manifestamos nosso po*sic*ionamento em favor da regulamentação com controle sanitário dos DEFs, conforme exposto no arquivo anexado no item 17” *sic*;
- “Como um cidadão de bem desejo usar outro método de dosar a nicotina no meu corpo e por meio de DEF's faço o mesmo com sucesso. Quero ter a oportunidade de comprar DEF's sem ser tachado como criminoso e aproveitar da oportunidade para sair de vez do mundo tabagista” *sic*;
- “Concordo com a alternativa 2. Alternativa 2: Manutenção das proibições estabelecidas pela RDC nº 46/2009, com o aprimoramento do instrumento normativo e a implementação de ações adicionais não normativas, tais como: a realização de campanhas educativas, em especial para jovens e adolescentes; a inserção de informações sobre os riscos dos DEF no site da Anvisa e na grade curricular das escolas, para a conscientização de crianças e adolescentes; a melhoria na fiscalização em ambiente digital, fronteiras e pontos de venda, com uma maior interação com o Sistema Nacional de Vigilância Sanitária e Órgãos como a Receita Federal, Polícias Federal e Rodoviária Federal, Ministério Público, dentre outros. O Cigarro eletrônico já tem sido amplamente experimentado por escolares de 13- 17 anos - 17%, segundo a pesquisa do IBGE - PeNSE 2019. Um produto cuja comercialização é proibida no pais, e que não traz nenhum beneficio, tem sido facilmente obtido pelos adolescentes de 13-17 anos. Portanto deve ampliar a fiscalização, punição de quem vende, e ampliar as mensagens educativas sobre seu maleficio. Envio anexo artigo aprovado na Revista Brasileira de Epidemiologia, que detalha o consumo deste produto e outros pelos escolares” *sic*;
- “concordo com a liberação dos mesmos, já que temos a venda livre em todo pais, sem nenhum controle. e assim passamos a ter controle dos itens” *sic*;
- “Concordo com a regulamentação e liberação do cigarro eletrônico no Brasil, assim sendo, haverá o fornecimento de produtos de qualidade, melhor controlado e produduzido por empresas regulamentadas, evitando ou reduzindo drasticamente o consumo de produtos contrabandeados e fabricados sem controles” *sic*;

- “Concordo plenamente com os dados apontados sobre eficácia não comprovada, uso de aditivos apenas para atrair público e possível consequência de aumento do tabagismo e inserção de jovens na prática” *sic*;
- “Conforme o ministério de saúde da Inglaterra os vaporizadores são 95/ menos prejudicial a saúde do que o cigarro” *sic*;
- “Consegui parar de fumar cigarro com DEF e tô muito feliz. Tenho mais disposição. Não tenho mais falta de ar. Estou dormindo melhor. Foi a melhor coisa que me aconteceu” *sic*;
- “Consegui parar de fumar com vaper. Havia parado e voltado varias vezes Com o vaper não fumo ha mais de 5 anos. Estou saudável. Saúde esta acompanhada por médicos e ezames” *sic*;
- “Considero que os dispositivos eletrônicos para fumar podem reduzir significativamente os riscos associados ao ato de fumar. Estes dispositivos já estão sendo utilizados no Brasil, mesmo ainda não regulamentados, por este motivo o controle sanitário sobre estes produtos torna-se urgente. A ANVISA deveria regulamentar com a máxima brevidade possível” *sic*;
- "Contribuições à Tomada Pública de Subsídios n° 06/22 da ANVISA, relativa aos Dispositivos Eletrônicos para Fumar (DEFs). Na oportunidade em que cumprimentamos a D. Diretoria Colegiada, gratos pela oportunidade de participação em tão relevante tema, anexamos [pedindo sejam consideradas como transcritas] as contribuições análogas do Projeto SEMEAR – do Ministério Público do Paraná e nos permitimos enfatizar o que se segue: Das Inconstitucionalidades e ilegalidades na eventual legalização em solo pátrio dos dispositivos eletrônicos para fumar. 1 - ofensa ao princípio do não retrocesso - artigo 3o, da C.F. Constituem objetivos fundamentais da República Federativa do Brasil: a construção de uma sociedade livre, justa e solidária, com garantia do desenvolvimento nacional, com erradicação da pobreza e a marginalização, reduzindo-se as desigualdades sociais e regionais, com promoção do bem de todos, sem preconceitos de origem, raça, sexo, cor, idade e quaisquer outras formas de discriminação. O verbo “construir” tem de ser interpretado na sua acepção tanto ampla, quanto de fácil percepção. Todas as políticas públicas que ganham construção e efetividade, ainda mais baseadas em sólidas evidências de todos os campos das Ciências e do conhecimento humano, não podem ser retiradas do ordenamento jurídico, a principiar pela Lei Maior. Imagine-se, por hipótese absurda, que por meio de legislação os adolescentes fossem impedidos de se alistar e votar. O mesmo se dá, mutatis mutandis, com os avanços da exitosa Política Nacional do Controle do Tabaco, construída, bem se diga, desde as décadas de 70/80 do século passado. Permite-se aqui transcrever palavras do médico e pesquisador José Rosemberg, cuja atualidade impressiona e impõe atenta leitura: ""A Organização Mundial de Saúde declara e afirma, com todos os dados que ela recebe do mundo inteiro, que a pandemia do tabagismo causa

um maior número de mortes do que as outras doenças e é o maior perigo que a humanidade enfrenta no momento, havendo necessidade de combatê-lo frontalmente"" (ROSEMBERG, JOSÉ, in Memórias do Tabagismo, São Paulo, Edusp, 2012, p. 55. 2 - ofensa ao princípio da vulnerabilidade presumida do consumidor - artigo 5, XXXII, da C.F. Os DEFs não são produtos seguros, contém carcinogênicos nível 1 (IARC), há risco de explosão, provocam danos à saúde não só do usuário, mas também há se considerar o chamado tabagismo ""second hand"" (involuntário) e o ""third hand"" (resíduos deixados no ambiente). 3 - ofensa ao artigo 37, caput - da C.F. - a Administração deve primar por sua atuação ética, célere, de tomar a buscar os melhores resultados para o Erário e o cidadão. Como um produto como o DEF, que de per si é causador de inúmeros danos aos humanos, animais (tabagismo involuntário) e até ao planeta (poluição e danos durante a cadeia produtiva, desde a agroindústria do tabaco até o descarte na natureza de produto de rasa utilidade pode ter sua legalidade? Só fará aumentar os prejuízos que a indústria do tabaco já provoca ao SUS e ao meio-ambiente. 4 - ofensa ao artigo 144 – a segurança pública é dever do Estado e responsabilidade de todos (inclua-se aqui o empresário). A indústria do tabaco promove a “aculturação mercadológica” de mais uma forma de consumo de p*sic*oativos [destacando que os DEFs podem ser carregados não só com nicotina; e com outras substâncias p*sic*oativas também - como o THC ou qualquer outra que se insira na carga líquida do dispositivo]; cria um ambiente favorável para a criminalidade organizada; o país inteiro sofre com essa explosão da comercialização dos DEFs; tabacarias se po*sic*ionam perto de escolas (1) ; na internet sites e mais sites vendem ilegalmente os DEFs; faz-se tábula rasa até mesmo ao tipo penal correlato que é o do artigo 344 do Código Penal. A bem da verdade, e a indústria do tabaco não esconde isso, almeja é que toda essa “aculturação” sirva do desgastado e frágil argumento: “temos de legalizar, para combater o crime organizado”. Confira-se o que o representante da British American Tobacco (BAT-Brasil-Souza Cruz), Sr. Délcio Sandi, expôs ao vivo e em cores em um “debate” [assim se denominou, apesar de não haver contraponto], promovido pelo jornalismo da Bússola [associado à Revista Exame] (2) , em pleno Cannabis Day [20.4.2022] (3) : a) confunde as circunstâncias da lei seca na década de 20 dos EUA - sendo o álcool uma droga à época amplamente consumida e a aculturada - com uma nova forma de consumo de tabaco, os cigarros eletrônicos, que tem design, cor, cheiro e sabor visando à garotada e hoje com baixa prevalência de consumo no país; b) pega carona no que chama de ""proibicionismo"" e guerra às drogas, deixando subentendido que a empresa está à espera da ""legalização"" de outras drogas e possa lucrar com o espectro aumentado de substâncias; na sua linha de raciocínio, como há ""demanda"" por heroína nos EUA, ""demanda"" por cocaína no mundo todo, deveríamos vender ""crack"" na padaria... c) confunde redução de danos com

o fornecimento de seringas a usuários de droga injetada com a oferta e propaganda de um produto que tem alvo novos e precoces usuários; d) cita o cinto de segurança como redutor de danos - queria compreender mesmo; haveria dependência química na condução de veículos? Aliás, aqui um ato falho: o cinto de segurança é justamente uma intervenção estatal para salvaguarda de vidas, sendo ""proibido"" dirigir sem o cinto; não é uma questão de escolha como no caso da oferta de seringas... ou sustentaria que deveríamos revogar a obrigatoriedade de uso de cinto de segurança? e) busca trazer a redução de danos à frente das políticas públicas mais eficazes que são as de prevenção - e evitar o uso precoce; f) esquece que a PNCT [Política Nacional do Controle do Tabaco] tem salvo ao longo de décadas milhões de vidas; que não foram tragadas pela indústria do tabaco, sequer sendo experimentadoras da substância graças ao êxito da PNCT. Nenhuma novidade, infelizmente. A BAT Brasil apenas cumprindo ordens da matriz. Vejamos: "Cannabis é parte do futuro, prevê gigante do tabaco". Em matéria com destaque em BBC Brasil, a BAT afirmou: "que enxerga a maconha como parte de seu futuro, à medida que tenta deixar de vender o tabaco tradicional." (4) 5 - ofensa ao artigo 170 - a livre iniciativa é condicionada à função de assegurar a todos existência digna; observando-se, dentre outros corolários: a função social da propriedade, a defesa do consumidor, a redução das desigualdades regionais e sociais. É consabido que onde há agroindústria do tabaco, notadamente os agricultores familiares viram reféns, literalmente, da cadeia produtiva. Já basta o que se tem hoje nos estados sulistas do nosso país ou em países empobrecidos da África: doenças próprias da colheita da lavoura (doença da folha verde, por contaminação de nicotina), falta de incentivo robusto e consistente para se abandonar a cultura do tabaco e se produzir alimentos com critérios de sustentabilidade - como direcionam os Objetivos do Desenvolvimento Sustentável - Agenda 2030. Não por outro motivo, no presente ano, a campanha do Dia Mundial sem Tabaco da OMS e parceiros foi enfatizar que a indústria do tabaco está a envenenar, a intoxicar, o planeta como um todo. 6 – ofensa ao artigo 196 - esse magistral artigo contempla lições dos pais da Medicina, com grande força o primum non nocere - por princípio, não cause dano. O Estado não pode ser gerador direto ou indireto de qualquer risco, dano ou agravo à saúde da população, ainda que potenciais. Em contrapartida, a população carece ser protegida de modo suficiente e eficaz pelo Estado, à medida que vêm ataques desmedidos e com a fúria do lucro a qualquer custo – mesmo que seja de milhões de vidas humanas. Um avião de passageiros de grande porte cai por dia no país, por conta dos males associados ao tabaco. Mais de quatrocentas vidas- a cada dia. 7 - ofensa ao artigo 225 - que consagra os princípios tanto da prevenção quanto o da precaução [conforme a leitura que se lhe faça]. Quando o legislador constitucional utilizou-se da expressão: "todos têm direito ao meio ambiente ecologicamente equilibrado,

bem de uso comum do povo e essencial à sadia qualidade de vida, impondo-se ao Poder Público e à coletividade o dever de defendê-lo e preservá-lo para as presentes e futuras gerações" - assegurou um direito com um comando que se direciona tanto ao Estado quanto à coletividade. E não há como se excluir da coletividade o papel do empresariado. Carecemos mais de empreendedores e não de predadores tanto da ecologia cerebral interna, quando do meio ambiente externo. A indústria do tabaco, historicamente, é devedora contumaz desses direitos. Não é com a inserção de mais produtos danosos, agora com roupagem tecnológica, que irá conseguir fechar a conta em seu favor. 8 - ofensa ao brilho da estrela mais alta da Constituição que é o artigo 227 - o que determina a prioridade absoluta [ou seja, acima de qualquer outra, notadamente a de uma indústria que produz morte] da criança e do adolescente, com proteção integral, em decorrência de sua peculiar situação de desenvolvimento bio-psíquico-social. A indústria do tabaco não pode ser favorecida com a inserção de novos produtos, com suas novas estratégias apenas para ganhar mercado – sobretudo mirando a crianças, adolescentes e jovens. Afora essa leitura em rápido bosquejo da Constituição Cidadã, importa se consignar que, em decorrência da Convenção Quadro para o Controle do Tabaco - CTCQ (2005), ratificada pelo Brasil com status de predominância e superioridade hierárquica sobre todo o ordenamento jurídico infraconstitucional, (5) os DEFs não podem ganhar qualquer aparato de legalidade. A CQCT impõe uma construção de política de prevenção contínua no que tange aos males associados ao tabaco [salienta-se aqui a correlação, aliás, com o citado artigo 3º da C.F.] . Não é só. A nova Política Nacional sobre Drogas (PNAD) (6) tem como um dos pressupostos: "Buscar incessantemente atingir o ideal de construção de uma sociedade protegida do uso de drogas lícitas e ilícitas e da dependência de tais drogas." Nessa senda, e nova correlação porque pertinente, ao artigo 3º da Carta Cidadã, o nosso país tem por objetivo, nos 5570 municípios brasileiros que integram o "continente brasileiro", estabelecer comunidades saudáveis. Em consonância, a propósito, com os Objetivos do Desenvolvimento Sustentável. (ODS – 2030 - da Organização das Nações Unidas). Em suma, não há espaço no nosso ordenamento jurídico para a desejada aprovação dos DEFs. Só quem quer isso, além de consumidores incautos [quiçá dependentes] e vítimas da desinformação? A indústria "gigante" do tabaco [Big Tobacco] e infelizmente, a reboque, a criminalidade organizada. Teremos DEF "com CPF na nota" e DEF contrabandeado - ou até DEF contendo substância proscrita a se incidiros comandos da Lei 11.343/2006. Eis porque é tempo de se manter hígida a RDC 46/2009 da Anvisa e com os imprescindíveis aprimoramento de controle - para que a vida nos dê flor e fruto; e não câncer [ou outras mazelas] com gosto e aroma de manga [como há nos DEFs]. Campinas, 10 de junho de 2022. Guilherme Athayde Ribeiro Franco - 30º. Promotor de Justiça de Campinas - Documento anexado por meio do formulário

eletrônico disponibilizado [nota de rodapés não são suportadas pelo formulário eletrônico; seguem adiante como referências ao texto - em anexo - as contribuições do Projeto SEMEAR - que já constam, bom esclarecer, em correspondência do próprio Projeto, nesta TPS]. 1 - https://g1.globo.com/sc/santa-catarina/noticia/2022/03/30/cigarros-eletronicos-sao-apreendidos-em-florianopolis-apos-maes-denunciarem-venda-perto-de-escolas.ghtml?fbclid=IwAR3A7ZvUTFOtti84MXafDRVT3jfG5h4my7T0EbqJKpDKFRnw-iIJ75TUqtI -acesso em 10.6.2022. 2 - "live" - Cigarros Eletrônicos, por que regulamentar"? https://www.youtube.com/watch?v=WwlL38r0iqQ - acesso em 10.6.2022 - o trecho em destaque nos comentários começa a partir dos 19 min da "live". 3 - A alusão é ao horário de 4h20min da tarde, quando na década de 70 adolescentes eram cooptados para o consumo de Cannabis; como no calendário norteamericano a indicação do mês vem antes do dia do mesmo mês, o Cannabis day é lembrado no dia 20 de abril (4/20). 4 - https://www.bbc.com/portuguese/geral-59786747 - acesso em 10.6.2022 5 - Reges, Petrúcio Araújo - in "A eficiência da convenção-quadro para controle do tabaco no Brasil e sua hierarquia normativa: uma análise da saúde como direito humano". Disponível em https://ambitojuridico.com.br/cadernos/direitos-humanos/a-eficiencia-da-convencao-quadro-para-controle-do-tabaco-no-brasil-e-sua-hierarquia-normativa-uma-analise-da-saude-como-direito-humano/ - acesso em 10.6.2022 6 - Decreto Presidencial n. 9.761/2019" *sic*;

- "creio que com a liberação dos dispositivos, podemos ter uma evolução no combate ao câncer. Entretanto, devem ser avistados algumas soluções para evitar que essa facilidade chegue às crianças/adolescentes... " *sic*;
- "Creio que devemos liberar a comercialização dos dispositivos eletrônicos de fumar o mais breve possível. Desta forma as entidades competentes poderão regular e fiscalizar o que os cidadãos brasileiros estão consumindo. No cenário que temos hoje os consumidores Brasileiros estão expostos a produtos que são facilmente adquiridos, no entanto não se conhece nada sobre eles" *sic*;
- "De acordo com outros países que já regulamentaram o cigarro eletrônico e várias pesquisas sobre as reduções de danos, faz-se necessário que no Brasil também seja regulamentado e fiscalizado de maneira correta pelos órgãos competentes" *sic*;
- "De forma geral, a restrição gerada pela RDC n°46 de 28/08/2009 não tem permitido a geração de conhecimentos no Brasil, através de pesquisa e ou desenvolvimentos, assim como a exportação de serviços de análise, desta forma: 1) Desta forma, solicito que seja incluída a possibilidade de liberação da importação de dispositivos eletrônicos de fumar e seus acessórios para atividades de pesquisa no Brasil e de realização e exportação de serviços, de forma a possibilitar a geração de conhecimento e pesquisa. de geração de

aerossol através de máquinas de fumar. O parque tecnológico brasileiro instalado, assim como o corpo técnico e conhecimento acumulados em cigarros colocam o Brasil como importante ator nesse processo. 2) Outro ponto importante de ressaltar é caso haja a inclusão de nicotina e seus sais em futuras redações da Portaria MS 344/2008, solicito que seja efetuada a inclusão de exceção para uso de fins de padrão analíticos para nicotina e seus sais, possibilitando a aquisição de padrão analítico de nicotina para utilização nas rotinas analíticas atualmente em uso para produtos de tabaco e cigarros. Atenciosamente, Daniel Lopes Bhering da Silva" *sic*;

- "Declaro o meu total e irrestrito apoio à regularização do comércio de cigarros eletrônicos e vaporizadores de nicotina no Brasil" *sic*;
- "Defendo uma legislação adequada para a fabricação e comercialização dos produtos de tabaco aquecido, visto que atualmente o 100% do mercado é ilegal e isso sim coloca em risco a saúde dos consumidores, que acabam não tendo opções de procedência certificada e consomem produtos de baixa qualidade. Concordo com a proibição de propagandas de incentivo ao uso e, defendo também a produção de material complementar informativo sobre o produto" *sic*;
- "Deixei de ser tabagista com o cigarro eletrônico, após tentar várias outras opções e foi a que deu certo, minha saúde melhorou 100% e espero a regulamentação do cigarro eletrônico no Brasil" *sic*;
- "Dentre as alternativas propostas, gostaria de manifestar meu parecer desfavorável a todas as alternativas. Certamente, a alternativa 1 não adiciona beneficio à população já que existe um mercado paralelo de dispositivos eletrônicos para fumar que será reforçado por essa medida. A alternativa 2 propõe uma modificação importante em termos de reavaliação futura porém não resolve o problema do mercado paralelo e, principalmente, não contribui para a significativa população de tabagistas que continuam fumando apesar das intervenções já propostas. Tendo em vista a capacidade patológica do tabagismo estar diretamente relacionada à combustão, acredito que devemos explorar alternativas potencialmente menos nocivas associada com maciça campanha educacional anti-tabaco. A alternativa 3 é, de longe, a menos adequada. A revogação da RDC 46/2009 pura e simplesmente, sem regulação, entendimento e diferenciação dos diversos produtos atribuídos no grupo "Dispositivos Eletrônicos para Fumar (DEF)" não discrimina os diferentes produtos, características e evidências cientificas atribuídas aos diversos dispositivos. Considerando a extrema relevância do tema, sugiro que a análise seja caso a caso, com avaliação de ensaios científicos referentes ao produto específico e compondo alternativa de redução de tabagismo e de dano associado ao tabaco e verificando os índices de doenças associadas ao tabagismo em países que já regulamentaram o uso desses dispositivos. Dessa forma, podemos proteger a

população com educação e alternativas para aqueles que persistem com tabagismo apesar das intervenções, controle e regulamentação dos produtos produzidos legalmente no Brasil, gerando impostos que podem fomentar as campanhas de cessação e controle do tabagismo e interrompendo a cadeia do mercado paralelo e do crime organizado" *sic*;

- "Depois de mais de dez anos como tabagista, os DEFs me ajudaram a largar o tabaco e me trouxeram mais qualidade de vida, uso cigarros eletrônicos há 4 anos e tive melhoras respiratorias e p*sic*ológicas" *sic*;
- "Desde já digo que não sou nenhum usuário de cigarros eletrônicos, ademais, já experimentei. Vejo os cigarros eletrônicos como um produto moderno, fruto da revolução tecnológica, tendo em vista que a modernidade chegou, vieram os cigarros eletrônicos para substituir os cigarros comuns, da mesma forma que vieram automóveis elétricos para substituir os automóveis movidos a combustível, o que não significa dizer que os produtos elétricos não causem nenhum problema para a saúde dos seres humanos, mas nenhum órgão ou entidade pode negar que esses produtos reduzem danos para saúde ou meio ambiente. Os Cigarros eletrônicos ou DEFs no geral precisam ser urgentemente regulamentados. A regulamentação é o melhor caminho e solução para esse tipo de ""problema"", independentemente, se a agência regulamentadora ou algumas entidades em sua grande maioria seja contra ou não, ao passo que a proibição do comércio dos DEFs não fará com que os usuários parem de utilizar seus cigarros eletrônicos ou que os vendedores deixarão de vender seus produtos, uma vez que esses produtos já foram inseridos dentro da sociedade brasileira a aproximadamente 10 anos e dificilmente os 2 milhões de usuários deixarão de utilizar seus cigarros eletrônicos. A realidade é uma só, a ANVISA cedo ou tarde, por bem ou por mal, terá que regulamentar a comercialização dos DEFs, assim como fez REINO UNIDO, ESTADOS UNIDOS, UNIÃO EUROPEIA, CANADA, JAPÃO, NOVA ZELANDIA, não tem para onde ""correr"", uma hora o ""problema"" se tornará insustentável. Tenho amigos usuários de vapes, eles afirmaram a minha pessoa que não irão parar de vaporizar com a proibição da ANVISA, pois enquanto existir compradores sempre existirão vendedores. De fato, proibir nunca foi a melhor solução e nunca será, pois a realidade nos ensina que é melhor educar do que proibir, conscientizar em lugar de reprimir, o equilíbrio dentro de uma discussão como esta é muito importante, portanto, os DEFs podem e devem ser comercializados, mas com restrições, limites e responsabilidade. Já existem nos mercado diversos produtos a base de tabaco no Brasil, dentre eles os mais famosos, os cigarros comuns, tabaco flavorizado (narguile), palheiros, cachimbos, fumo para mascar, mas a pergunta que fica, são produtos seguros? Obviamente que não, assim como os cigarros eletrônicos não são seguros, porém fica a indagação, se o comércio deles é liberado, porque dos cigarros eletrônicos não? Sendo o tabaco muitas vezes mais tóxicos que os

cigarros eletrônicos. Por isso, os cigarros eletrônicos devem estar na mesma prateleira desses produtos mencionados (literalmente já estão na prateleira, é só alguém responsável da ANVISA pisar em qualquer tabacaria ou conveniência do Brasil), uma vez que, se o cigarro a base de tabaco não é proibido pela sua venda, o eletrônico também não pode ser, visto que trata-se de um dispositivo que imita o cigarro comum, sendo uma variante menos danosa do cigarro de papel, podendo ter nicotina ou não, pois a nicotina não é uma droga ilícita e é uma substância química encontrada nas folhas do tabaco. Além do mais, o Estado precisa arrecadar seus impostos, impor condições, limites, conscientizar e educar as pessoas quanto ao uso do cigarro eletrônico, assim como faz com os cigarros comuns, narguilés, cachimbos, palheiros e fumo para mascar. Não há sentido nenhum, proibir o comércio de um produto que segundo a Public Health England (PHE) garante ser 95% menos prejudicial à saúde do que fumar cigarro comum. Os DEfs devem ter tratamento igual a produtos a base de tabaco, deve ser comercializado sob condições controladas, impondo-lhes uma série de restrições, por exemplo, proibir a venda para menores de 18 anos, colocar avisos de riscos em todos os produtos, restringir os níveis de nicotina, podendo até restringir a variedade de sabores, impor altos impostos e multas para quem desrespeitar as normas. Enfim, não importa as condições, restrições, proibições, multas e afins, importa que os DEFs necessitam de uma regulamentação do seu comércio, da mesma forma que os cigarros, cigarrilhas, palheiros, cachimbos, narguiles e derivados do tabaco são regumentados. Fato a se lembrar também, logo quando surgiu os narguiles e cigarros saborizados e mentolados no Brasil, meados dos anos 2000, que eu me lembre nada foi feito em relação a proibição de venda, assim como estão fazendo com os cigarros eletrônicos, pelo contrario facilmente se achava cigarros saborizados, narguiles, essências para venda, não lembro dessa ""preocupação"" dos órgãos regulamentadores e entidades para com o narguile, muito menos cigarros, cigarrilhas ou palheiros saborizados, que inclusive tem milhões de usuários fieis, muitas vezes menores de 18 anos. Importante frisar, que os cigarros, narguiles e palheiros também ter versões flavorizadas e nunca houve uma preocupação dos órgãos, entidades responsáveis para com esses produtos nas bocas de menores de 18 anos, a preocupação parece ser única e exclusivamente aos cigarros eletrônicos, o que é um absurdo, pois é nítido que existe uma insistência, importunação, marcação ou relutância para com os vaporizadores. Deixem a resistência de lado, regularizem logo os DEFs, os cidadãos tem o direito de utilizar estes produtos e comprar aonde eles bem quiserem, nicotina não é ilícita, e pode sim ser consumida de forma liquida, a marcação acirrada do Estado nunca será eficaz. Por fim coloco abaixo, alguns importantes informações sobre os DEFs ou CIGARROS ELETRÔNICOS: Estudo feito pela Public Health England afirmou que os DEFs (em particular os dispositivos de vaping) são 95% menos prejudiciais à

saúde do que fumar. O Dr. William E. Stephens, da Universidade de St. Andrews, no British Medical Journal, mostrou que o risco de câncer dos DEFs em comparação com o de fumar é muito inferior, cerca de meio por cento. O Professor Jacob George (Universidade de Dundee) descobriu que os fumantes que mudam para DEFs "demonstraram uma melhora significativa na saúde vascular". Um estudo similar descobriu que "os DEFs oferecem benefícios de saúde vascular semelhantes aos da NRT (Nicotine Replacement Therapy ou Terapia de Reposição de Nicotina, produtos como adesivos e gomas de mascar). Isso acontece em um estágio muito inicial do processo de parar de fumar (3 dias)." Um novo estudo replicou com sucesso três estudos principais comparando a toxicidade da fumaça do cigarro e o aerosol dos DEFs e conclui que os DEFs possuem uma "toxicidade substancialmente reduzida" em comparação com o tabagismo. O Royal College of Phy*sic*ians resumiu o papel dos DEFs para a saúde da seguinte maneira: "Os DEFs atendem a muitos dos critérios para um produto ideal de redução de danos do tabaco. […], eles podem, em princípio, liberar uma alta dose de nicotina, na ausência da grande maioria dos constituintes nocivos da fumaça do tabaco […]." Peço considerações a minha opinião. Desde já agradeço. " *sic*;

- "Desde quando possui um controle sanitário e regulamentado e fiscalizado adequadamente, seria de bom senso a regulamentação do produto, ate porque os produtos que entram no pais hoje nao possuem controle algum sendo assim 100% ilegais" *sic*;
- "Desejo a liberação do cigarro eletrônico" *sic*;
- "Desejo que o cigarro eletrônico seja liberado pela ANVISA" *sic*;
- "Desejo que se torne um produto a ser comercialmente legalizado, para que o governo colha impostos da venda e a sociedade brasileira exerça seu direito de usar o produto com as devidas regulamentações que já são aplicadas em outros países mais avançados no assunto" *sic*;
- "Deve ser liberado e regularizado" *sic*;
- "Deve-se permitir o uso de Dispositivos Eletrônicos para Fumar. A decisão é do individuo consumidor e irá gerar tributos, visto que atualmente é 100% mercado ilegal" *sic*;
- "Diante das notícias que pululam na mídia, um em cada cinco jovens brasileiros usa cigarros eletrônicos, proibidos no país. Como se vê, em cumprimento ao artigo 174 e 200, inciso I, ambos da Constituição da República de 1988, além da Lei 9.782/1999 impõe-se a necessidade de imediata regulação dos Dispositivos Eletrônicos para Fumar (DEF), através da edição de ato normativo regulatório, considerando que a sua utilização traduz-se em fato social. Nesse passo, destacando-se que não convém fechar os olhos à realidade cotidiana, é importante asseverar que a proibição do uso se traduzirá em medida regulatória ineficaz e incapaz de acompanhar as condutas sociais, além de causar efeito

contrário, na medida em que a proibição somente estimulará a fabricação, comercialização e consumos clandestinos, hodiernamente isentos de uma mínima regulação, o que já ocorre na prática, em detrimento de um necessário controle desta agência regulatória, de produto/susbstância de interesse para a saúde" *sic*;

- "Diante do Relatório Parcial de Análise de Impacto Regulatório Dispositivos Eletrônicos para Fumar apresentado, verificou-se poucas referências científicas, o que demonstra que o relatório não é sustentável. Além de falta de informações, das poucas que estão citadas no texto, não é possível buscar as referências para averiguar a afirmação. O relatório traz uma opinião formada apenas visando a posição do órgão (GGTAB) que é claramente contra a liberação dos DEFs, evidenciando os impactos negativos. Desta forma é necessário evidenciar demais estudos que demonstram a redução da emissão de compostos potencialmente nocivos e também estudos feitos pelas empresas, mostrando impactos positivos. Na minha opinião seria necessário fazer um novo relatório evidenciando os lados, positivos e negativos, sem levar em consideração a opinião pessoal dos autores. Só assim é possível analisar cientificamente o que é mais adequado no momento e reforçando a necessidade de ser ter mais referências científicas recentes de revistas renomadas. Além disso também seria necessário a inserção das pesquisas feitas na empresas fabricantes destes produtos" *sic*;
- "Diante do uso já generalizado pela população brasileira e mundial, estudos apontando ser menos nocivo que o cigarro tradicional, sendo que se encontra em todo lugar, deveria regularizar e fazer um controle melhor dentro do Pais, visando uma qualidade dos aparelhos e líquidos, tendo assim uma segurança ao usuário" *sic*;
- "Dispositivos para fumar se usados como redução de danos para tabagistas cumprem bem o papel e gradativamente você vai diminuindo as porcentagens de nicotina coisa que o cigarro a combustão tradicional não permite fora que é feito de 4 substâncias em geral propilenoglicol, glicerina vegetal, essências alimentícias e nicotina que ou não ser utilizada. No meu caso me devolveu a qualidade de vida não só a mim mais a minha família que convive comigo, a regulação seria interessante pra nós pois nós daria ainda mais seguranças no consumo principalmente na questão das essências alimentícias e frente as mais de 7 mil substâncias de um cigarro comum não há base para qualquer tipo de comparação ao meu ver, portanto se usado com responsabilidade e com o foco de redução de danos me parece indiscutível os benefícios dos vapes não por modismos e afins mais pra quem realmente necessita do uso ! " *sic*;
- "Distinguished members of this panel, please apologise this rather informal approach, and let me introduce ourselves: We are a mixed team of experts associated to the Medical University of Vienna, Austria, Europe. Some of us have

worked in the field of tobacco, smoking and smoking cessation for more than 25 years. Prof. Michael Kunze who is our senior and who I am honoured to call my teacher has published the first report on smoking and health in 1972.(!) Founding our project Nicotine Institute in 1998, we were able to offer treatment services of different extent to more than 5.000 smokers, our public campaigns with the Austrian pharmacists have reached at least 250.000 smokers in Austria. I am not talking about usual PR measures but personal contacts with smokers. We see outlawing electronic cigarettes and alternatives to cigarettes as counterproductive as they should (as long certificated and standardised) bear a much lower risk compared to cigarettes. We are sure you have heard this argument before, but please consider that there are many smokers unable or unwilling to quit. Especially the unwilling group (in Austria at least 30% of the smokers) is for some colleagues hard to accept (I do not exclude myself here), but who are we to judge them? In this context I want to drop your eye on a simple measurement: Let them their e-cigarettes and simply increase the cigarette price/tax. Find attached our new paper which is also open available on the internet. ttps://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fpubh.2022.851740/full Feel free to contact us if you have any questions. Thank you for your consideration. Kind regards (…)" *sic*;

- "É extremamente absurda a demora da ANVISA em regulamentar um produto que se vê publicamente em todos os lugares deste país. Comprovadamente alternativas mais seguras aos tabagistas, os DEFs hoje circulam na irregularidade de livre forma em um país que não tem controle de fronteira sequer para armas, quiçá cigarros eletrônicos. A demora da ANVISA expõe os brasileiros ao risco de continuarem adquirindo produtos de baixa qualidade e sem qualquer tributação, enquanto a indústria regulamentada sofre pressão midiática em luz do enriquecimento ilícito dos contrabandistas. Me questiono quais critérios técnicos embasam a infinita análise deste órgão, considerando a aprovação prévia de diversos países (Reino Unido, Canadá, Estados Unidos) " *sic*;
- "É fundamental e indispensável delimitar esses equipamentos como dispositivos para cessação do tabagismo com redução de danos e respeitar o direito de escolha individual do cidadão. Para tanto a regulamentação não pode ser impeditiva, antes deve ser regrar a qualidade de equipamentos e insumos, bem como reforçar a proibição de acesso a menores" *sic*;
- "é fundamental que seja regulamentado a venda de dispositivos eletrônicos para fumar, não há qualquer dificuldade em comprar estes dispositivos em qualquer lugar do país e não sabemos a procedência, inclusive com substancias p*sic*otrópicas. A ANVISA demora em regulamentar este produto, e abre espaço para o comercio irregular. Só as empresas sérias e a população estão sendo prejudicadas pela falta de regulamentação, pra quem a ANVISA trabalha?

Regulamente logo e acabem com o comercio irregular deste produto, a população quer consumir, é uma escolha nossa e é dever da ANVISA regulamentar" *sic*;

- "É importante liberar o uso dos cigarros eletrônicos de forma regulada para garantir que os produtos vendidos atualmente sejam seguros" *sic*;
- "É preciso se atualizar e acompanhar o desejo da população que quer parar de fumar, e o cigarro eletrônico, Vapes e Pods ajudam demais" *sic*;
- "É um absurdo vcs falarem que não existe estudos suficientes para dizer que o vape é menos prejudicial que o cigarro...Lamentável isso...Sou usuária a anos. Fez eu largar o cigarro...Hoje tenho mais qualidade de vida! Mas o lobby do cigarro tem que continuar...Brasil!" *sic*;
- "É uma ferramenta importante para a luta contra o tabagismo, com casos de sucesso em diversos países no mundo, fazendo imperativo a regulamentação dos dispositivos eletrônicos no Brasil" *sic*;
- "É urgente a aprovação de regulamentação desses produtos. O mercado ilegal é visível em todo território nacional e a única forma de reduzir isso é através da liberação para fabricação, importação e venda do produto com os devidos controles de qualidade e recolhimento devido de impostos" *sic*;
- "Em conformidade com o Edital nº 07, de 05 de abril de 2022, as contribuições ora apresentadas têm a finalidade de manter a proibição da comercialização, importação e propaganda de todos os tipos de Dispositivos Eletrônicos para Fumar (DEF), com a implementação de medidas regulatórias não normativas" *sic*;
- "Em primeiro lugar, gostaria de parabenizar a Anvisa pelo excelente relatório e compilação de evidencias sobre os dispositivos eletrônicos para fumar (DEF). Sem duvidas, a competencia e o profissionalismo de tal entidade sao fundamentais na exitosa politica de controle de tabaco brasileira. Ao longo dos nos, o Brasil adotou diversas medidas de controle do tabaco e vem observando uma redução marcante na prevalência do tabagismo. Mais importante, ainda existem muitas oportunidades para fortalecer as medidas de controle de tabaco que sao baseadas em evidencias cientificas. Por exemplo, a proibição do uso de aditivos em produtos de tabaco e um marco mundial da politica brasileira; no entanto, depois de anos, essa proibição segue sendo contestada judicialmente ressaltando o poder da industria de tabaco e seu interesse em continuar fabricando produtos que sejam atrativos para um publico mais jovem. Nesse sentido, o marketing agressivo dos DEF ressalta essa intenção de continuar propagando o vicio da nicotina. Ainda por cima, os DEF aumentam os prejuízos ambientais que os produtos de tabaco causam. O relatório aborda em muitos momentos a proteção à exposição da fumaça do ambiente, porém pouco aborda sobre os danos que esses novos dispositivos eletrônicos causam ao meio ambiente, aumentando o problema da destinação do lixo (inclusive do lixo

tecnológico, ja que esses dispositivos contem baterias e metais pesados, agravando a contaminacao do solo), a impossibilidade de reciclagem, poluição ambiental, dentre outros. Com relação ao lixo lançado sobre o solo, por exemplo, entre 340 milhões e 680 milhões de quilos de resíduos de tabaco são gerados a cada ano (de acordo com relatório da OMS de 2017 - Tobacco and its environmental impact: an overview; https://www.who.int/publications/i/item/9789241512497). Assim, somado aos efeitos ambientais do cigarro, fabricantes de DEFs e a indústria do tabaco contribuirão para aumentar ainda mais o impacto e a destruição do meio ambiente, dos solos e das águas com a disseminação desses produtos. A recomendação feita pela Anvisa em seu relatório e muito pertinente, ja que visa proteger os ganhos nacionais alcançados com a politica de controle de tabaco e foca na comunicação com o publico, para esclarecer os efeitos desse produtos e evitar que uma nova geração comece a usar produtos de tabaco ao mesmo tempo que apoia a cessação de todos os produtos de tabaco por meio de métodos eficazes e disponíveis no SUS" *sic*;

- "Em relação aos estudos feitos no Brasil; não foram feitos, não podemos somente se basear por declarações, temos que ter estudos para obtermos dados para se confrontar os benefícios assim como malefícios, em outros países há este estudo, e todos favorecem que em relação a diminuição de danos até a parada de uso, o Dispositivo Eletrônico é o caminho a se tomar para quem não conseguiu parar através de outros dispositivos(adesivo, chicletes, fitoterápicos, etc) outra questão é o fator de regulamentação; muitos confundem regulamentação com liberação, são duas coisas totalmente distintas ,se falando em regulamentação eu assim como toda pessoa (contribuinte)pagador de seus impostos somos a favor que a questão seja regulamentada, a questão de regulamentar ira abrir um leque gigantesco de oportunidades (além de dar outra opção para os usuários de fumígenos de parar com o vício), com a regulamentação haverá diversas gerações de empregos diretos e indiretos ligado a esse **novo** mercado, gerará renda aos Municípios e Estados que implementarão a demanda de se abrir Empresas para a produção dos DEF's e seus acessórios(sim a dispositivos eletrônicos que utilizam vários acessórios f*ísic*os para o seu funcionamento como o atomizador (tanque que armazena o liquido que por suas vez são compostos de ligas de alumínio e variados materiais plástico),Indústrias que produziram o liquido(e-juice popularmente conhecido), assim como as que produzirão somente o DEF's descartáveis (de uso *único* e limitado), (*único pois não há possibilidades de reutiliza-lo após o termino de suas capacidade),regulamentação de locais específicos para a venda dos mesmos, (tipo vape shop) sendo vetada a venda em bares, locais de eventos, clubes, etc, estes locais serão regidos pela regulamentação especifica obedecendo as NR's assim como outras disposições da ANVISA e COVISA para se obter o CMVS,

dentro dos artigos dispostos o estabelecimento deverá ter a sua equipe de trabalho devidamente treinada e sempre atualizada sobre os referidos produtos, no local avisos em forma de pictogramas e cartazes afim de advertir e esclarecer sobre os DEF's, vendas totalmente proibidas para menores como todos os outros produtos fumigenos e álcool porem diferentemente do que vemos, (sim a tabacarias , bares que permitem que crianças fiquem juntos a quem faz uso de álcool, narguilé, etce por fim são passivos) o local que for flagrado cometendo esse ou ilícito ou outro tipo de conduta divergente a norma deverá ter o seu registro cassado e seu(os) proprietários e/ou responsáveis devidamente enquadrados na forma da Lei, há mais idéias que eu poderia dar ou aprimorar essas ou outras porém já está muito longo o comentário" *sic*;

- "Em resposta a manifestação referente ao "Relatório Parcial de Análise de Impactos regulatório Dispositivos Eletrônicos para fumar". Os representantes do órgão ANVISA realizaram críticas técnicas apresentando limitações em seus argumentos, onde contem equívocos conceituais e metodológicos na apreciação feita, com ausência de fontes bibliográficas para amparar as críticas e sugestões técnicas realizadas. Devemos considerar que as Referências Bibliográficas estão repetitivas em seu documento onde são citadas por inúmeras vezes as mesmas fontes apenas somando número, onde o conhecimento científico é sempre parcial e sujeito a novas evidências que requer revisões mais críticas e atualizadas sobre os parâmetros estabelecidos. Não sendo correto imputar valores de ser mais ou menos científico para esta avaliação, pois outro aspecto a ser citado é a confusão entre os estudos citados pelo relatório. As decisões da ANVISA devem considerar todos os estudos apresentados, publicados na literatura científica, bem como se basear em agências regulatórias de outros países e não somente da própria ANVISA. Onde existem falhas no relatório apresentado englobando todos os dispositivos em um mesmo patamar de dispositivos eletrônicos, onde deve-se considerar cada dispositivo em separado. Pois há dispositivos eletrônicos (e-liquids, vaper, etc) e de tabaco aquecido onde os estudos científicos comprovam a diferença. Sendo que o tabaco aquecido reduz riscos a saúde minimizando a combustão e emissão de monóxido de carbono sendo um produto produzido á base de tabaco, já os demais vaporizadores (líquidos) não se sabe exatamente o que é adicionado pois os estudos ainda são falhos. Visto que esta agência não está levando em conta que os e-liquids estão sendo comercializados livremente pelo Brasil, sendo assim a falta de uma regulamentação com embasamento de fontes cientificas levaria a minimização do uso entre os jovens diferentemente do que diz o relatório. Dito isso, no processo de reavaliação deste relatório deve-se levar em consideração todos os efeitos de interesse, principalmente o conhecimento científico apresentado" *sic*;

- “Em vista do grande número de usuários de cigarros eletrônicos que são comercializados de forma ilegal, acredito que regularizar a pesquisa, produção e a venda destes consumíveis seria de grande benefício para a saúde pública e a arrecadação de impostos em nosso país” *sic*;
- “Embora seja um relatório extenso, percebo as seguintes inconsistências nele, além de ter clara tendência a seguir com uma alternativa e não dar isonomia na comparação das alternativas como um todo: Não leva em consideração a tributação e aumento de arrecadação federal com impostos e taxas; O problema já existe, e a chance de regulamentar e oferecer alternativas menos danosas está correndo o risco de ser perdida Com o comércio ilegal reinando solo, o crime organizado está se financiando com a venda destes produtos sem que haja uma concorrência ou comparação com o produto legal. A única forma eficaz de combate ao comércio ilegal é com a venda do produto regulado, de melhor qualidade e a preço competitivo. Perdemos a oportunidade e aumento de empregos e desenvolvimento de profissionais capacitados, já que este produto é de alta tecnologia. O produto regulado oferece alternativas que deixam a população segura de saber que as substâncias contidas nos produtos e os níveis delas estarão sendo monitorados, fazendo com que a Anvisa cumpra com seu papel de fornecer alternativas menos inseguras à população e combatendo a ilegalidade e criminalidade. Até mesmo os dispositivos usados, por não serem regulados, oferecem risco de lesões graves aos usuários, já que contém baterias de lítio, que se de baixa qualidade podem explodir no rosto dos usuários, como já aconteceu no Brasil. Crianças hoje não são induzidas ao tabagismo pelos DEFs, mas sim por narguilés e negligência dos pais, estes sim os responsáveis primários pelas crianças e adolescentes. Estes sim são uma ameaça muito maior e pouco discutidos ou tendo seu uso pouco combatido. Quando é dito que não haveria ganho sobre a atual situação do tabagismo no país, isso não procede, pois a fumaça e o ""fumante passivo"" são características maiores nos cigarros tradicionais. Países onde os DEFs foram regulados também registram quedas acentuadas do número de fumantes tradicionais, o que reduz o impacto do fumo passivo. Além disso, também existem as questões de empregos e arrecadação de impostos que estão sendo perdidos, onde esses valores auxiliariam inclusive no financiamento de hospitais e campanhas de conscientização sobre o tabagismo. Sobre a redução dos DEFs ser afirmada como certa pelo documento quando o combate ao comércio ilegal é feito, não procede também, já que o cigarro tradicional está aí como exemplo, com 50% do mercado sendo ocupado pelo comércio ilegal, apesar de todos os esforços dos agentes públicos no combate ao mesmo. Portanto, é uma afirmação impossível de acontecer, baseado em histórico do setor. O impacto ""positivo"" atribuído a todos os órgãos públicos também não procede, uma vez que o aumento da carga de trabalho dos mesmos, aumento de custos para adequação de pessoal e sistema

e campanhas de conscientização irão ferir o erário, sem trazer uma nova fonte de receita para custear estas operações, que ainda aconteceriam com a regulamentação, mas em menor volume e financiadas pela arrecadação de tributos. Mesmo com o ""impacto"" de R$ 125 bilhões do tabagismo como alegado, qual o retorno da tributação sobre ele? Esse impacto não pode ser maior devido a participação de 50% no total de cigarros sendo ilegais vendidos no Brasil hoje? Independente do número, essa arrecadação seria 2x maior se o combate ao cigarro ilegal fosse melhor executada, o que passa necessariamente pela alocação de recursos e pessoal para as ações, e isso depende de verbas decorrentes de tributos, que podem ter a arrecadação aumentada com a regulamentação dos DEFs. Em resumo, a atual política já se mostrou falha, pois não impediu a entrada dos DEFs no Brasil e eles seguem com seu uso crescendo exponencialmente, e esperar um resultado diferente de uma política que já deu e segue dando errado, é a perda de uma oportunidade de amenizar ou resolver o problema" *sic*;

- "Encaminhamos em anexo Análise técnica do Relatório Parcial de Análise de Impacto Regulatório Dispositivos Eletrônicos para Fumar 16 03 2022 (ANVISA) - Tomada Pública de Subsídios nº 6 de 11/04/2022, produzido pela DIRETA.org" *sic*;
- "Entendo e gostaria de ratificar que não existe nenhuma forma de consumo de produto de nicotina que seja segura e isenta de risco à saúde. O investimento e apelo dos DEF são muito envolventes especialmente para a população jovem e de melhor nível socioeconômico e educacional, sendo necessário por isso implementar medidas que regulem e dificultem a obtenção dos mesmos" *sic*;
- "Entendo que a continuidade da proibição da comercialização desses produtos não representa uma avanço uma vez que esses produtos já circulam no Brasil de forma ilegal. Entendo que um ambiente regulatório mais adequado com a comercialização regulada representará uma avanço e será mais adequado para o momento atual, bem como a contrapartida pelas empresas do investimento na educação dos jovens e adolescentes quanto a prevenção e riscos de problemas relacionados ao consumo do Tabaco" *sic*;
- "Entendo que a decisão cabe ao consumidor, o importante é garantir opções legais para que não se aventurarem a consumir produtos importados e sem qualquer vigilância" *sic*;
- "Entendo que a falta de regulamentação da comercialização do cigarro eletrônico, somente aumenta as perdas financeiras do pais em impostos e aumenta os riscos para o consumidor, dado que importam produtos sem controle das autoridades seja brasileiras ou estrangeiras. Produtos com risco a saúde existem em vários setores (cigarros, bebidas, alimentos etc)... cabe a cada consumidor adulto tomar sua decisão individual se quer ou não assumir os riscos.

Mas assumindo os riscos, ter opções de produtos de industriais confiáveis e com controles das autoridades sanitárias e fiscais" *sic*;

- "Entendo que a questão do uso dos vapes no Brasil precisa ser melhor discutida com o envolvimento de todos os atores, bem como mediante análise de estudos já realizados em outros países. É público e notório que os usuários de vape vêm crescendo rapidamente, a grande maioria desses usuários são ex-fumantes de cigarros normais, e isso tem incomodado, e muito, a indústria tabagista do Brasil, além da própria indústria farmacêutica. O país não pode, mais uma vez, ficar refém dessa indústrias e precisa tratar do assunto cigarros eletrônicos com seriedade, imparcialidade e embasamentos técnicos" *sic*;
- "Entendo que devam ser aprovados esses dispositivos de tabaco aquecido pois a redução de danos é inquestionável pois tem respaldo científico. Sabemos que algumas pessoas que não desejam ou não querem, parar de fumar. A regulamentação é igualmente importante para que a sociedade se beneficie verdadeiramente e não entremos num "vale tudo" do fumo" *sic*;
- "Entendo que já temos um consumo de cigarros eletrônicos no país atualmente totalmente ilegal, sem controle de qualidade e que podem trazer grande risco a saúde. Visto que em vários mercados em países desenvolvidos já estão liberados, qual o motivo de não liberamos sua venda, comercialização com a fiscalização e controle do governo brasileiro? " *sic*;
- "Entendo que os cigarros eletrônicos já estão pelas ruas espalhados pelo nosso país sem regulamentação, sendo consumidos por pessoas que não conseguem saber sua procedência e podem ter riscos no futuro relacionados a isso. Todos sabem que cigarros eletrônicos apresentam riscos relacionados a saúde, como os produtos de tabaco, mas é liberalidade de cada um decidir o que quer fazer com seu próprio corpo e própria saúde e, inclusive, é por isso que cigarros normais são liberados. Dessa forma, cigarros eletrônicos e outros tipos de produtos como THP devem ser liberados para empresas sérias poderem produzí-los e se certificarem que são seguros" *sic*;
- "Entendo que os dispositivos eletrônicos para fumar devem ter sua venda liberada no Brasil mediante regulamentação que impossibilite o consumo de pessoas menores de 18 anos e deixe claro que, apesar de potencialmente representar um menor risco a saúde se comparado ao cigarro convencional, ainda assim causam dependência e possuem riscos associados" *sic*;
- "Entendo ser importante a liberação docigaro eletrônico regulamentado, uma vez que reduz muito o risco à saúde comparado ao cigarro convencional" *sic*;
- "Entre os subitens que compõem o item ""I. Identificação do problema regulatório"" estão a ""Prevalência do tabagismo no Brasil"" e a ""Prevalência dos DEF no Brasil"". Dados recentes, do Inquérito Telefônico de Fatores de Risco para Doenças Crônicas não Transmissíveis em Tempos de Pandemia, o Covitel, foram publicados em abril de 2022, logo após o lançamento do Relatório Parcial

de Análise de Impacto Regulatório, e contemplam as prevalências de tabagismo e DEFs no Brasil. Esses dados podem ser complementares aos já presentes no relatório, apoiando a compreensão do contexto brasileiro e endossando a escolha pela Alternativa 2 (manutenção das proibições estabelecidas pela RDC nº 46/2009, com o aprimoramento do instrumento normativo e a implementação de ações adicionais não normativas). A seguir compartilhamos o detalhamento dos dados do Covitel específicos sobre esses subitens: Sobre o Covitel No dia 27 de abril foram apresentados os dados inéditos do Covitel, Inquérito Telefônico de Fatores de Risco para Doenças Crônicas não Transmissíveis em Tempos de Pandemia. Realizado pela Vital Strategies e pela Universidade Federal de Pelotas (UFPel), a partir de articulação e financiamento da UMANE, a iniciativa conta ainda com cofinanciamento do Instituto Ibirapitanga e apoio da Associação Brasileira de Saúde Coletiva (Abrasco). O Covitel é um inquérito realizado em âmbito nacional, com representatividade para o Brasil e para as cinco grandes regiões do país: Centro-Oeste, Nordeste, Norte, Sudeste e Sul. O inquérito também inovou ao fazer as entrevistas não apenas por telefone fixo. Metade das entrevistas foi realizada por meio de telefonia móvel, o que é mais compatível com o cenário atual do Brasil Seus achados trazem um retrato da magnitude do impacto dos principais fatores de risco para doenças crônicas não transmissíveis (DCNTs) na população adulta, com 18 anos ou mais, no momento da emergência em saúde pública da pandemia do covid-19. Foram coletadas informações de atividade f*ísic*a, alimentação, saúde mental, estado de saúde, hipertensão arterial e diabetes, além de consumo de álcool e de tabaco. Os entrevistados deram respostas relativas aos períodos pré-pandemia e primeiro trimestre de 2022 (meses em que as entrevistas foram realizadas e quando as vacinas contra a Covid-19 já haviam sido amplamente disponibilizadas para a população brasileira). Com isso, é possível fazer uma comparação com relação aos fatores de risco nos dois períodos. O inquérito fez ainda perguntas que se referiam apenas à condição de saúde e hábitos no período das entrevistas, no 1º trimestre de 2022, sem comparação com o pré-pandemia. Entre as perguntas desse bloco estavam algumas relacionadas ao tabagismo, mais especificamente ao consumo de produtos como cigarros eletrônicos e narguilé ou vaporizador. Amostragem Os procedimentos de amostragem adotados visaram a obtenção de amostras probabilísticas da população de indivíduos com 18 anos de idade ou mais, residentes em domicílios servidos por linhas telefônicas fixas e de celular no Brasil e em suas cinco grandes regiões (Norte, Nordeste, Centro-oeste, Sudeste e Sul). Foram amostrados 1.800 indivíduos por macrorregião, totalizando 9 mil indivíduos, dos quais metade foi alocada para telefones fixos, enquanto a outra metade, para celulares. Esse número permite estimar a frequência de qualquer fator de risco na população estudada com coeficiente de confiança de 95% e

margem de erro de cerca de três pontos percentuais. Erros máximos de cerca de quatro pontos percentuais são esperados para as estimativas específicas segundo gênero, assumindo-se proporções semelhantes de homens e mulheres na amostra final (WHO, 1991). Mais detalhes sobre a amostra, assim como a respeito da metodologia do Covitel e o questionário completo utilizado nas entrevistas, estão disponíveis no relatório final do inquérito neste link: http://observatoriodaaps.com.br/covitel/. Tabagismo A prevalência nacional de indicadores relacionados ao tabagismo (todas as quantidades) manteve-se estável entre o pré-pandemia e o 1º trimestre de 2022. Embora o tabagismo tenha reduzido a estimativa de prevalência, saindo de 14,7% (IC 13,0% -16,7%) para 12,1% (IC 10,4% -14,1%), os intervalos de confiança se sobrepõem, portanto não há variação estatisticamente significativa. Em ambos os períodos, o tabagismo foi maior entre homens. Ao avaliar a idade, no período pré-pandemia, a maior prevalência foi observada em indivíduos de 55 a 64 anos, e a menor, em indivíduos de 65 anos ou mais. Já no primeiro trimestre de 2022, a maior prevalência foi observada naqueles com 25 a 34 anos. A região Sul do país apresentou as maiores prevalências em ambos os períodos avaliados. Em todos os estratos avaliados, houve estabilidade na ocorrência de tabagismo, com exceção da região Norte do país, onde o tabagismo caiu de 12,1% (IC 95% 10,5%; 13,9%) para 8,0% (IC 95% 6,1%; 10,4%). Cigarro Eletrônico No bloco de perguntas em que não havia comparativo entre o período pré-pandemia e o 1º trimestre de 2022, os entrevistados foram perguntados se usavam cigarro eletrônico para vaporizar e em qual frequência, sendo possíveis as seguintes respostas: “sim, diariamente”; “sim, menos que diariamente”; “não, mas já usei no passado”; e “nunca usei”. No 1º trimestre de 2022, período da realização das entrevistas, a prevalência de pessoas que diziam já ter usado cigarro eletrônico pelo menos uma vez na vida (o que inclui uso diário, esporádico e experimentação), ou seja, agrupando todas as alternativas de respostas acima) era 7,3% (IC 6,0% – 8,9%). Dentre aqueles que já tiveram contato com o dispositivo, apenas 0,3% relataram uso diário, enquanto 2,2% relataram usar menos que diariamente, ou seja, fazem uso esporádico. A maior prevalência é entre aqueles que já experimentaram ou usaram o cigarro eletrônico no passado, representando 4,8%. Esse recorte que permite ver a frequência de uso é muito valioso para avaliar a efetividade da proibição da comercialização de dispositivos eletrônicos para fumar no Brasil. Embora a prevalência de experimentação e uso esporádico seja relevante, a prevalência de uso diário é bastante baixa, o que evidencia como a dificuldade de acesso ao produto dificulta o hábito de consumir o cigarro eletrônicos todos os dias. Região Com relação as regiões do país, as maiores prevalências de uso de cigarro eletrônico pelo menos uma vez na vida (o que inclui uso diário, esporádico e experimentação) estão nas regiões Centro-oeste, com 11,2% (IC 8,5% - 14,7%,) e

Sul com 10,2% (IC 7,4% - 14,0%). A região Nordeste tem a menor prevalência de uso pelo menos alguma vez na vida, com 6,1% (IC 4,1% - 8,9%). Nota-se que a prevalência de uso diário é consideravelmente maior no Centro-Oeste, com relação às outras regiões, inclusive quando se fala da região Sul, que tem prevalências semelhantes às do Centro-Oeste em consumo esporádico e experimentação. Chama atenção que as regiões que fazem fronteira do Brasil com Paraguai, que são conhecidas portas de contrabando para tabaco, são exatamente as regiões com maior prevalência de uso de cigarro eletrônico, podendo mostrar um indício da mesma prática para este tipo de dispositivo. Sexo No Brasil, a prevalência do uso de cigarro eletrônico pelo menos alguma vez na vida (o que inclui uso diário, esporádico e experimentação) é o dobro para homens (10,1% - IC 8,1% - 12,4%) se comparado com as mulheres (4,8% - IC 3,6% - 6,3%), seguindo a tendência já observada para o tabagismo no geral. Entre as regiões, esta constante de homens consumirem o dobro das mulheres se mantém. Faixa Etária As faixas etárias com maior prevalência de uso de cigarro eletrônico em todas as frequências são as mais jovens. No Brasil, 19,7% (IC 15,1% - 25,2%) dos jovens entre 18 e 24 anos já utilizaram cigarro eletrônico pelo menos uma vez na vida (o que inclui uso diário, esporádico e experimentação). Quando se trata de uso diário, 0,6% afirmam consumir com essa frequência. Quando se fala em consumo esporádico, a prevalência foi de 8,5%. A frequência de experimentação já chega em 10,6%. Ou seja, um a cada 5 jovens de 18 a 24 anos já usou alguma vez na vida o cigarro eletrônico (o que engloba uso diário, esporádico e experimentação). Entre aqueles de 25 a 34 anos foi de 10,3% a prevalência encontrada no inquérito (IC 7,7% - 13,8%). Sendo a distribuição de 0,6% para uso diariamente, 2,1% para uso menos que diariamente (esporádico), e 7,6% de experimentação. Este cenário pode estar atrelado à questão do modismo do cigarro eletrônico entre os mais jovens, reflexo das táticas da indústria para oferecer tabaco de forma mais atrativa para esse público. Aproveitamos para compartilhar também materiais do Instituto Nacional do Câncer (INCA) sobre o tema: https://www.inca.gov.br/publicacoes/folhetos/nao-se-deixe-enganar-pelas-novidades-dispositivos-eletronicos-para-fumar-tambem https://www.inca.gov.br/sites/ufu.sti.inca.local/files//media/document/inc-cigarroeletronico-folder_19mai2022_0.pdf" *sic*;

- "Era fumante de cigarro (de tabaco convencional) a 6 anos quase 2 maços por dia minha respiração era ruim não conseguia sentir sabor de quase mais nada. Conheci o cigarro eletrônico como uma forma de acabar com o tabagismo da minha vida hoje fazem 5 anos que uso cigarro eletrônico ,(ou vape) minha vida mudou totalmente para melhor hoje meu pulmão não tem mais resquícios de tabaco minha respiração melhorou muito minha capacidade pulmonar pelos últimos exames consta com 95 % de sua capacidade tendo margens de erro.

Espero que regularizem a venda dos aparelhos eletrônicos pois isso vai salvar a vida de muita gente. Tive parentes meus que morreram cedo pelo uso de cigarro convencional. E até hoje são liberados e legalizados se querem acabar com o tabagismo do Brasil liberem logo a venda dos cigarro eletrônico" *sic*;

- "Esperamos contribuir, com a pesquisa em nosso buscador de notícias sobre o assunto, em anexo, co a ratificação da não liberação, no Brasil, de mais um agravante desse problema de saúde pública que é o tabagismo, em qualquer de suas formas" *sic*;
- "Esse produto já é realidade na rua, se precisa regulmentar para diminuir os riscos" *sic*;
- "Esta é uma resposta do Professor David Abrams, Clive Bates, Professor Ray Niaura e Professor Adjunto David Sweanor O objetivo primário da política de tabaco do Brasil deve ser reduzir o excesso de mortalidade e morbidade. Na prática, isso significa reduzir o tabagismo tão profunda e rapidamente quanto possível. A redução de danos do tabaco fornece uma estratégia de ação rápida e baseada no mercado para reduzir o tabagismo e eliminar a maioria dos riscos relacionados ao tabagismo. A regulamentação de DEF e outros produtos livres de fumaça deve sempre ser considerada como parte de um sistema regulatório que abrange todos os produtos de nicotina, tanto fumados quanto livres de fumaça. O objetivo deve ser incentivar a migração de produtos de alto risco para produtos de baixo risco e apoiar a mudança positiva de comportamento. Os reguladores devem tomar muito cuidado para evitar as consequências perversas das proibições e usar a regulação. A regulamentação proporcional ao risco fornece uma base robusta para controlar o mercado consumidor de nicotina e cria fortes incentivos que apoiam a saúde pública. Em nossa submissão anexada como um arquivo, fornecemos evidências sobre três questões principais: 1. Embora não necessariamente isento de riscos, está claro, sem sombra de dúvida, que os DEF são muito menos prejudiciais à saúde do que os cigarros. 2. O DEF contribui para a cessação do tabagismo ou substitui os cigarros entre pessoas que de outra forma começariam a fumar, incluindo jovens. 3. DEF são substitutos econômicos dos cigarros. Aumentos nos custos ou encargos regulatórios sobre DEF provavelmente diminuirão a demanda por DEF, mas também aumentarão a demanda por cigarros. Por fim, alertamos para as consequências perversas da proibição e propomos uma estratégia de regulação proporcional ao risco para administrar o diversificado mercado consumidor de produtos de nicotina" *sic*;
- "Este cigarro é excelente para substituir o cigarro convencional, por conter menos substâncias cancerígenas e ter menor potencial para causar problemas pulmonares agudos" *sic*;
- "Este relatório só demostra a falta de conhecimento do assunto. Fumava a mais de 23 anos e só consegui parar com sucesso usando o Vape" *sic*;

- “Estou certo de que as autoridades sanitárias brasileiras tiveram amplo acesso aos mesmos estudos que embasaram a regulamentação dos cigarros eletrônicos em dezenas de outros países. É inaceitável que a agência se faça valer da influência que tem sobre o futuro da sociedade em privilégio de uma decisão que me parece absolutamente ideologizada. Cigarro eletrônico não tem nada a ver com cigarro tradicional. Enquanto um produto é ba*sic*amente o mesmo há séculos, o outro se renova a cada geração e, regulamentá-los, é um passo positivo no sentido de garantir que façamos parte desses progresso, sendo capazes de oferecer aos cidadãos do nosso país nova alternativas mais seguras do que os cigarros tradicionais. A Anvisa não deveria se abster dessa discussão. Dar as costas à inovação, cercando-se de um séquito conservador representado por médicos ultrapassados ou "doutores" parciais não é o melhor caminho. Mais uma vez, vamos na contramão do mundo. E isso é lamentável. Espero que, após essa etapa da Tomada Pública de Subsídios, o debate encontre terreno fértil para finalmente ser feito sem tamanha ideologia antitabaco, pois são coisas muito distantes entre si. E eu tenho certeza que vocês têm essa informação. Como contribuição, encaminho o Cochrane. Certo de que vocês já o tem. Mas reiterando que, se realmente entenderem, é mais do que o suficiente para que percebam a importância de uma regulamentação adequada para os cigarros eletrônicos em nosso país. Obrigado pela oportunidade da manifestação. Estejam certos de que a sociedade brasileira preza a liberdade e, nessa, conta com vocês” *sic*;
- “Estou de acordo com a sugestão do relatório” *sic*;
- “Estranhamente todos os países do "primeiro mundo" já liberaram o cigarro eletrônico produzido de forma controlada / com regras de produção e comercializado por empresas também legalmente estabelecidas e sob a fiscalização do Estado. E no Brasil temos toda esta condição instalada e demora uma eternidade para acompanharmos os passos do primeiro mundo” *sic*;
- “ESTUDO ALTAMENTE RELEVANTE PARA APROVAÇÃO” *sic*;
- “Estudos independentes (em inglês): Read the report commissioned by PHE - Evidence review of e-cigarettes and heated tobacco products - McNeill A, Brose LS, Calder R, Bauld L & Robson D (2018). Over the past few years, e-cigarette use has hovered at just under 6% of the adult population in Britain. The most common reason for e-cigarette use continues to be to help with quitting and they are the most popular quitting tool in England. At the same time, quit success rates have been improving and we are also seeing an accelerated drop in smoking rates (currently 15.5% in England): smokinginengland.info/latest-statistics. 79,000 people in England die every year as a result of smoking, and over half of long-term smokers will die from a smoking-related illness if they do not quit: digital.nhs.uk/catalogue/PUB24228. PHE 2015 e-cigarettes evidence review: McNeill A., P. Hajek et al, E-cigarettes – an evidence update: A report

commissioned by Public Health England, Public Health England, August. Authors'note on evidence for 'around 95% safer' estimate. Nicotine without smoke: tobacco harm reduction, Royal College of Phys*ic*ians, April 2016. Smoking Toolkit Study. ASH (May 2017) Use of e-cigarettes (vapourisers) among adults in Great Britain. Bauld, Linda, Anne Marie MacKintosh, Brian Eastwood, Allison Ford, Graham Moore, Martin Dockrell, Deborah Arnott, Hazel Cheeseman, and Ann McNeill. 'Young people's use of e-cigarettes across the United Kingdom: Findings from five surveys 2015–2017.' International journal of environmental research and public health 14, no. 9 (2017): 973. Towards a Smokefree Generation: A Tobacco Control Plan for England Department of Health, July 2017. NHS Digital, Statistics on Smoking: England, 2017. US National Academies of Sciences, Engineering, and Medicine (January 2018) Public Health Consequences of E-Cigarettes. Reportagem em português: https://economia.uol.com.br/noticias/pr-newswire/2018/02/08/departamento-de-saude-publica-da-inglaterra-publica-estudo-independente-sobre-beneficios-do-cigarro-eletronico.htm Reportagem em inglês: https://www.gov.uk/government/news/phe-publishes-independent-expert-e-cigarettes-evidence-review" *sic*;

- "Estudos mostram que os níveis de toxicidade podem ser tão prejudiciais quanto os do cigarro tradicional, já que combinam substâncias tóxicas com outras que muitas vezes apenas mascaram os efeitos danosos. Os DEFs oferecem muitos riscos à saúde, como dependência, doenças respiratórias, cardiovasculares e câncer. Não há evidências científicas que indiquem o uso de DEFs para parar de fumar" *sic*;
- "Eu aceito sim" *sic*;
- "Eu acho que o Vape é muito menos agressivo que o cigarro. Uso a dois anos e foi o que me tirou do tabagismo. Se o cigarro é liberado mesmo sabendo-se das consequências devastadoras dele, acho que eu tenho o direito de escolher o que acho melhor para a minha saúde. LIBERAÇÃO JÁ...!!! " *sic*;
- "Eu costumava fumar cigarros normais há muito tempo, mudei para cigarros eletrônicos há vários anos e minha vida melhorou muito. Sinto-me muito melhor, também, não contamino minha família com fumaça de cigarro, portanto não incomodo ninguém consumindo esses produtos. Por favor, sua ajuda para poder comprar esses produtos legalmente no Brasil, pois hoje só tenho que comprar produtos contrabandeados que não sei qual é a qualidade deles. Muito obrigado" *sic*;
- "Eu entendo que o usuário adquirindo um produto regulamentado, com todas as normas e pagando seus impostos por ele, seria bem melhor, do que comprar um material que não se sabe de onde vem, como foi fabricado, o que contém de substância etc continuar sendo comercializado dentro do país, sem arrecadação de impostos ainda por cima" *sic*;

- “Eu era fumante de cigarro por anos, em consequência sofria muito com tosses e falta de ar. Logo conheci o cigarro eletrônico, comecei pelo descartável, e depois mudei para o pod sistem. Logo na primeira semana percebi a grande de diferença, pois usando o pod parei de tossir e parou minha falta de ar, hoje me sinto super bem, outra pessoa em relação a saúde ! ” *sic*;
- “Eu era fumante de cigarros a exatamente 16 anos, tive várias tentativas frustante de parar, como por exemplo ultilização de chicletes e adesivos. Há 6 meses conheci o vape como uma forma de parar com cigarro, iniciei com 20 mg de nicotina e hoje ultilizo 3 mg, quando fumava chegava a ficar 2 vezes no mês gripado, dês da ultilização do vepe não fico mais, não tenho falta de ar, cansasso f*isic*o e nem o suor com odor forte, meus filhos até param de reclamar do mal cheiro que ficava depois de fumar cigarro, como o vape não deixa cheiro percebi que as pessoas não se incomodam mais pois não fico mais fedendo, tive uma recaída e acendi um cigarro tive queda de pressão, nauseas e dores de cabeça quando ultilizo o vape não sinto nenhuma reação ruim comparado ao cigarro. ” *sic*;
- “Eu era fumante e estava com uma tosse que me incomodava e incomodava todos que conviviam comigo. Passei a utilizar o vape em outubro/2020 e, desde então, minha tosse cessou, a falta de ar que sentia, já não sinto mais. Já havia tentado utilizar meios como adesivo, pastilhas e alguns remédios para parar de fumar e não logrei êxito. O vape foi o único que me fez parar de fumar, sendo que, hoje, não consigo sequer sentir o cheiro do cigarro” *sic*;
- “Eu gostaria de deixar apenas uma contribuição, tenho 40 anos e fumo cigarro desde que tenho 15 anos, nos últimos anos chegue a fumar uma carteira de cigarro por dia, comecei a ter problema com impotência sexual, tenho diabetes e não conseguia parar de fumar, depois que conheci sobre o vape, comecei usando o descartavel em 1 mes comprei um POD e comcecei usando de 40 mg de nicsalt, depois de 3 meses eu comecei usar os de 6 mg de nicsat, agora depois de 6 meses de uso estou usando apenas depois do trabalho e usando o de 3 mg de nicsalt, e hoje em dia não preciso usar mais remedio para a impotencia, creio que me ajudou muito nesta parte também! apenas eu gostaria de deixar esse meu testemunho! ” *sic*;
- “Eu gostaria de que fosse legalizado a distribuição de cigarros eletrônicos para que todos estejam protegidos com a regulamentação e desenvolvimento dos produtos melhores relacionados a cigarros eletrônicos” *sic*;
- “Eu não possuo contribuição com embasamento cientifico sobre o assunto, porem, vale salientar que, como publicado no video da ANVISA, de fato, muitas pessoas adquirem o produto de forma completamente ilegal, e sem nenhuma procedencia correta, em vista disso, a anvisa regularizando e monitorando todo o andamento de como essa industra vem crescendo, inclusive no nosso país, pode de fato, ajudar a proporcionar segurança para os usuarios, o vape ao longo

do tempo vem salvando muitas vidas, em decorrencia do cigarro, visto que chega a ser 95% menos prejudicial em alguns casos raros 99% menos, ainda mais oferencendo a opção sem nicotina. em fim o mercado e grande, pode se gerar muitos empregos com marcas montando fabricas aqui e pode alem de salvar vidas movimentar a economia" *sic*;

- "eu quero ser livre pra fumar meu vaper, nao vejo mal algum no vapor ! " *sic*;
- "Eu só consegui largar o tabagismo com o cigarro eletrônico! Hoje estou livre do cigarro e tenho notado uma melhora significativa em minha saúde. Quero que os aparelhos e acessórios sejam regulamentados e vendidos regularmente no Brasil para que alcance e beneficie mais pessoas. " *sic*;
- "Eu sou a favor de legalizar pra diminuir o contrabando e recolher mais imposto" *sic*;
- "Eu sou a favor que a comercialização de cigarro eletrônico seja legalizada no Brasil" *sic*;
- "Eu sou favorável a uma pesquisa científica sobre os impactos do cigarro eletrônico e quais seriam as melhores formas de utiliza lo" *sic*;
- "Eu sou fumante e tento para mas não consigo me ajudem por favor. Também sei que vão falar tem que ter força de vontade mas não juguem nos fumante só quem tem esse vício sabe o que quere para e não conseguir" *sic*;
- "Eu sou uma das muitas pessoas que graças aos cigarros eletrônicos parei de fumar" *sic*;
- "Eu tenho alguns amigos que pararam de fumar devido ao cigarro eletrônico, um deles a esposa chegou a chorar pelo feito pois ela já não conseguia dormir ao lado do marido devido ao cheiro de cigarro que o mesmo exalava e ao mudar para os DEF, o mesmo parou e fumar e começou apresentar uma qualidade de vida muito melhor, com sua esposa contente e sua saúde melhor do que anteriormente. Sobre o Relatório claro que temos seus problemas como um todo porém não focaram no público interessado, os que desejam parar de fumar e a qualidade que isso traz para eles comparado ao cigarro, por que o cigarro que é muito mais agressor é liberado e o que traz até 95% menos agressão a saúde não ? " *sic*;
- "Eu uso o cigarro eletrônico a muito tempo , e não vejo dificuldade em minha saúde . Pelo contrário parei de fumar com ele , e melhorou bastante minha disposição fís*ic*a" *sic*;
- "Eu, como usuário de Vape, ou cigarro eletrônico como gostam de falar, fico lisonjeado que o estado não mede esforços para melhor atender a população. Sou ex fumante e o vape me ajuda diariamente na redução de danos. Desde que saí dos cigarros de palha e migrei ao vape senti significativas melhoras no meu desempenho cardiorespiratório, a diminuição do pigarro na garganta, que desconheço atualmente" *sic*;

- “Evidencia científica da eficácia da cigarros eletronicos na redução de danos para quem quer parar de fumar o ciggarro convencional. ” *sic*;
- “Evidências relevantes e recentes sobre os DEFs de junho de 2021 a junho de 2022 CIGARROS ELETRÔNICOS Danos à saúde O uso atual de cigarros eletrônicos por adultos foi associado a um excesso substancial de utilização e gastos com planos de saúde. [Wang, et al. Healthcare utilisation and expenditures attributable to current e-cigarette use among US adults. Tobacco Control, 2022.] O uso de cigarro eletrônico está associado ao aumento da incidência de eventos cardiovasculares adversos em adultos que nunca fumaram; pesquisas em adolescentes e adultos jovens e grandes estudos longitudinais são necessários para entender completamente os riscos. [Neczypor EW et al. E-cigarettes and cardiopulmonary health: review for clinicians. American Heart Association Journal, 2022; 145(3).] Os cigarros eletrônicos não são isentos de riscos. Esta pesquisa explora os caminhos regulatórios para limitar os riscos e estuda os impactos necessários na saúde a longo prazo. [Marques P, Piqueras L, Sanz MJ. An updated overview of e-cigarette impact on human health. Respiratory Research, 2021. 22(151):1-14.] Apelo aos Jovens Revisões da literatura sobre as razões para o vaping na juventude, a atração de sabores, o potencial efeito de entrada e os efeitos na saúde f*ísic*a e mental do vaping nessas edades. [Becker TD & Rice TR. Youth vaping: a review and update on global epidemiology, phy*sic*al and behavioral health risks, and clinical considerations. European Journal of Pediatrics, 2021;181:453-462.] Eficácia para Cessação do Tabagismo Em média, o uso de cigarros eletrônicos como método de cessação não melhorou o sucesso do abandono nem preveniu a recaída. [Chen et al. Effectiveness of e-cigarettes as aids for smoking cessation: evidence from the PATH Study cohort, 2017–2019. Tobacco Control, 2022.0:1-8.] Em um cenário do mundo real, o uso duplo de cigarros eletrônicos e cigarros convencionais pode dificultar, em vez de facilitar, a cessação do tabagismo entre os interessados em parar. [Osibogun O, Bursac Z, Maziak W. Longitudinal transition outcomes among adult dual users of e-cigarettes and cigarettes with the intention to quit in the United States: PATH Study (2013-2018). Prev Med Rep. 2022 Feb 28;26:101750.] A análise dos dados do PATH (Ondas 1-4) não encontrou evidências de que a mudança para cigarros eletrônicos preveniu a recaída ao tabagismo em 12 meses de acompanhamento [Pierce JP et al. Incidence of cigarette smoking relapse among individuals who switched to e-cigarettes or other tobacco products. JAMA Netw Open. 2021 Oct 1;4(10):e2128810. doi: 10.1001/jamanetworkopen.2021.28810. PMID: 34665239; PMCID: PMC8527352.] Como produtos de consumo em estudos observacionais, os cigarros eletrônicos não foram associados ao aumento da cessação do tabagismo na população adulta. Em ensaios clínicos randomizados, o fornecimento de cigarros eletrônicos gratuitos como intervenção terapêutica foi associado ao

aumento da cessação do tabagismo. [Wang RJ, Bhadriraju S, Glantz SA. E-cigarette use and adult cigarette smoking cessation: a meta-analysis. Am J Public Health, 2021; 111(2):230246.] A revisão não encontrou evidências de qualidade para uma associação entre o uso de cigarros eletrônicos e a cessação do tabagismo em estudos de coorte ou ECRs [Hedman et al. Electronic cigarette use and smoking cessation in cohort studies and randomized trials: a systematic review and meta-analysis. Tob Prev Cessation, 2021;7(62).] Relatórios encomendados pelos governos Avalia pesquisas globais sobre danos à saúde, apelo aos jovens, uso duplo, concentrações de nicotina e eficácia para parar de fumar. [Banks E et al. Electronic cigarettes and health outcomes: systematic review of global evidence. Report for the Australian Department of Health. National Centre for Epidemiology and Population Health, Canberra: April 2022.] PRODUTOS DE TABACO AQUECIDO (PTA) Danos à saúde O pedido de exposição reduzida da FDA para o IQOS concluiu especificamente que as evidências apresentadas pela PMI não suportavam uma alegação de risco reduzido; A PMI não cumpriu seu ônus de demonstrar que o IQOS expõe os usuários a níveis substancialmente reduzidos de substâncias perigosas [Lempert LK, Bialous S, Glantz S. FDA's reduced exposure marketing order for IQOS: why it is not a reliable global model [special communication]. Tobacco Control, 2021.] Análise da exposição ao fumo do tabaco e de biomarcadores de efeitos na saúde encontraram níveis aumentados dos marcadores de danos ao DNA para usuários de PTA versus não fumantes. [Kawasaki et al. Urinary biomarkers for secondhand smoke and heated tobacco products exposure. Journal of Clinical Biochemistry and Nutrition, 2021;69(1): 37-43.] Sintomas respiratórios persistentes foram mais prevalentes em usuários de PTA do que em não usuários, principalmente entre nunca e ex-fumantes de cigarro; sintomas respiratórios persistentes foram associados ao uso eventual de PTA e de uso duplo versus eventual tabagismo exclusivo, e comparáveis em usuários atuais de PTAs e cigarros. [Wang et al. Characterization of respiratory symptoms among youth using heated tobacco products in Hong Kong. JAMA Network Open, 2021;4(7): e2117055-e2117055.] Usuários de PTA, cigarros convencionais e produtos combinados, bem como ex-usuários foram significativamente associados a uma maior prevalência de doenças periodontais em comparação com os que nunca usaram. [Yoshioka, T., & Tabuchi, T. Combustible cigarettes, heated tobacco products, combined product use, and periodontal disease: A cross-sectional JASTIS study. PloS one, 2021;16(3): e0248989.] Apelo aos Jovens A avaliação das percepções de adultos jovens sobre os PTA revelou que eles eram percebidos como menos viciantes do que cigarros, tabaco sem fumaça e cigarros eletrônicos, e menos prejudiciais e mais socialmente aceitáveis do que outros produtos de tabaco, exceto cigarros eletrônicos e narguilé. [Berg et al. Heated tobacco product awareness, use, and perceptions in a sample of young adults in the United States. Nicotine and

Tobacco Research, 2021; 23(11):1967-1971.] Eficácia para Cessação do Tabagismo A revisão de estudos não encontrou resultados de cessação do tabagismo e encontrou evidências insuficientes para uma diferença no risco de eventos adversos entre fumantes randomizados para mudar para o tabaco aquecido ou continuar fumando cigarros. [Tattan-Birch et al. Heated tobacco products for smoking cessation and reducing smoking prevalence. Cochrane Database of Systematic Reviews, 2022;(1).] Um seguimento de 6 meses onde a prevalência de abstinência de cigarro foi menor entre usuários de PTA do que em não usuários de PTA; jovens usuários de PTA foram menos propensos a se abster do uso de tabaco do que seus colegas não usuários de PTA. [Xia et al. The association between heated tobacco product use and cigarette cessation outcomes among youth smokers: A prospective cohort study. Journal of Substance Abuse Treatment, 2022;132:108599.] Uso Duplo Revisão sistêmica de 79 estudos constatou que os danos produzidos pelo uso de PTA e SEAN estão envolvidos em vias relacionadas a doenças pulmonares, envolvendo mecanismos previamente relatados em cigarros convencionais, bem como novos mecanismos próprios desses dispositivos. [Bravo-Gutiérrez et al. Lung damage caused by heated tobacco products and electronic nicotine delivery systems: a systematic review. International Journal of Environmental Research and Public Health, 2021;18(8):4079.] Pesquisa com adultos descobriu que o uso de PTA e cigarro eletrônico foi associado a menores chances de abstinência de fumar cigarros convencionais. [Kim et al. Heated tobacco product use and its relationship to quitting combustible cigarettes in Korean adults. Plos one, 2021;16(5): e0251243.] Uma pesquisa transversal de adultos na Itália descobriu que os cigarros eletrônicos e os PTA desempenharam pouco papel como ferramentas de cessação do tabagismo para fumantes pesados durante as restrições da pandemia. [Gallus et al. Use of electronic cigarettes and heated tobacco products during the Covid-19 pandemic. Scientific Reports, 2022;12(1):1-5.] 90,5% dos usuários atuais de PTA (n=441) relataram fumar cigarros e usar produtos para vaping mensalmente; aproximadamente um terço dos quais usam todos os três produtos diariamente. Em média, os usuários atuais de PTA também usaram mais de um tipo de produto de tabaco sem combustão. [Miller CR, 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 & Tobacco Research, 2021; 20(20):1-10.] Emissão Decisores são instados a considerar o monitoramento, e a redução dos níveis conforme apropriado, de compostos nocivos nas emissões de PTA, como nicotina, aldeídos e monóxido de carbono. [World Health Organization. Information sheet: Measuring priority emissions in heated tobacco products, importance for regulators and significance for public health. Dec. 2021.] SOBRE OS DOIS PRODUTOS Descreve os mercados e os ambientes regulatórios de novos

produtos na América Latina e no Caribe; recomenda seguir as orientações da OMS e da FCTC para proibir ou regular os produtos de tabaco. [Crosbie et al. New tobacco and nicotine products in Latin America and the Caribbean: assessing the market and regulatory environment. Tobacco Control, 2021;0:1-9.] ” *sic*;

- “Excelente opção em consideração ao cigarro tradicional” *sic*;
- “Faço o uso de cigarros eletrônicos diariamente desde 2018, estes que foram os responsáveis por eu ter parado de fumar cigarro convencional (papel). Sinto muitos benefícios em meu corpo após a mudança, pois sinto que recuperei significativamente meu olfato e paladar, sem contar que diminuiu do mesmo modo minha ansiedade. Apesar de saber que qualquer tipo de fumaça que se inala/ fuma faz mal ao organismo, apoio a regularização dos cigarros eletrônicos e "pods", ressalvando que assim como o cigarro, estes produtos devem possuir em suas embalagens advertências de praxe para uso consciente. Sinto-me feliz com o uso, pois se não fosse pelos pods/ cigarros eletrônicos eu ainda estaria fazendo uso de cigarro convencional, o que me trazia muito incomodo, sem contar que como cigarro se trataria de combustão de tabaco, o que com os dispositivos eletrônicos resta eliminada essa agravante - que comprovadamente intensifica danos pulmonares. Breve é o meu relato” *sic*;
- “Faço o uso do cigarro eletrónico a mais de 1 ano,não tive problema algum de doenças e não alterou em nada a minha vida e saúde!!! ” *sic*;
- “Favorável a Alternativa 3” *sic*;
- “Feito é melhor que perfeito. É um mercado de produtos novos que diferentemente de outros está tendo a seu início totalmente controlado pela autoridade regulatória. Essa não é uma situação comum. A maioria de produtos novos e disruptivos é colocada no mercado e somente após a regulamentação acontece. É um mercado que apesar do aparentemente proibido, já conta com mais de 2 milhões de usuários que não sabem exatamente que produto estão consumindo. E os produtos, além de nenhum crivo regulatório e de qualidade, simplesmente não contribuem com um centavo para arrecadação tributária, talvez até muito pelo contrário, esteja financiando outras atividades ilegais, como contrabando e crime organizado. Pra finalizar, em um momento em que se fala de legalização de cannabis e descriminalização da maconha, banir as alternativas ao cigarro tradicional é até contraditório” *sic*;
- "FIQUEM EM ALERTA COM O INCA, FIOCRUZ/CETAB/ENSP, OMS, OPAS, ETC, POIS ESSAS ENTIDADES FORAM AS RESPONSÁVEIS PELA ASSINATURA DA CONVENÇÃO QUADRO CONTOLE DO TABACO EM 2005, SUAS ESTRUTURAS SÃO USADAS APENAS PARA PASSAR CREDIBILIDADE, ASSIM TODOS ACREDITAM, E NAO VÃO QUESTIONAR SUAS PESQUISAS. ESTÁ COMPROVADO MAIS ADIANTE. ALERTA TOTAL LÁ COM O INCA - ESTRUTURA DO MESMO É USADA APENAS PARA INTERESSES DE ONGS E ATIVISTAS. DADOS SOBRE TABAGISMO E OUTROS SÃO FALSOS. Prezados da ANVISA , apenas para vossa ciência, seguem abaixo

informações precisas, e essas campanhas antifumo, não tem nada de saúde publica, mas sim, apenas atender interesse de Ongs e ativistas, ou seja, apenas arrogância e prepotência, pesquisem mais, que entenderão, AMB - SBPT - INCA - FIOCRUZ/CETAB/ENSP ACTBr, etc, essas siglas são usadas apenas para passar credibilidade, assim vocês acreditam que é verdade, e não vão questionar nada. Estão todas unidas, pois assinaram a convenção quadro controle tabaco, agora tem de garantir, que fizeram a ""coisa"" certa. Prezados da ANVISA , novamente alerto sobre as informações do INCA, o Ministério da Saúde, lavou as mãos sobre essas falsas informações, declarou que é o INCA-Instituto Nacional do Câncer, é que deve explicações - protocolo de nr. 4069509. E ninguém resolve nada, porque não chega a quem decide. O MPF igualmente, depois de analisar as informações, declarou que é o congresso nacional que deve investigar, portanto, lavou as mãos também. 1) Até pesquisador do INCA, cujo trabalho é justamente o câncer, morreu de câncer. https://www.inca.gov.br/noticias/inca-lamenta-morte-do-pesquisador-hector-seuanez 2) Sempre lembrando para os senhores , que assim morrem todos os NÂO FUMANTES. https://www.uol.com.br/vivabem/noticias/redacao/2020/12/06/cancer-no-pulmao-que-matou-ex-presidente-do-uruguai-e-um-dos-mais-letais.htm 3) Não é que houve aumento do câncer pulmão, é que sempre foram falsas as infs. https://oglobo.globo.com/brasil/medicos-alertam-para-crescimento-dos-casos-de-cancer-de-pulmao-em-nao-fumantes-23957308#:~:text=RIO%20%2D%20Entre%20os%20m%C3%A9dicos%2C%20%C3%A9,doen%C3%A7a%20entre%20os%20n%C3%A3o%20fumantes. 4) É óbvio que o câncer de pulmão jamais vai diminuir, ao contrário, vai quadruplicar. https://gauchazh.clicrbs.com.br/saude/noticia/2019/10/cancer-de-pulmao-por-que-a-incidencia-nao-diminui-mesmo-com-a-reducao-do-tabagismo-ck1s6j02a069t01n3e4r6hvia.html#:~:text=Segundo%20ela%2C%20o%20cigarro%20causa,quase%20insignificante%20frente%20ao%20cigarro. 5) E o câncer de boca, e laringe, que os médicos também ACREDITAVAM ser o tabagismo a causa, agora está atacando cada vez mais os jovens, evidente, não fumantes.Agora querem culpar o HPV. Percebam a gravidade dessas informações distorcidas do INCA e FIOCRUZ/CETAB/ENSP - OPAS - OMS? https://www1.folha.uol.com.br/equilibrioesaude/2019/04/pacientes-superam-cancer-mas-depois-enfrentam-outro-desafio-a-volta-ao-trabalho.shtml?fbclid=IwAR0oB59ppXWitm_0lcpKJMPiJXuz0geOx5iabYtlVzZ-ngUW8Ajtl-F4Xjo 6) Nada pode ser feito contra o câncer, NADA, a divisão celular que deu errado. http://g1.globo.com/bemestar/oncologia/noticia/2015/01/afinal-o-cancer-e-mesmo-uma-questao-de-azar.html#:~:text=Os%20pesquisadores%20dizem%20que%20calcularam,ou%20seja%2C%20%22azar%22. 7) A UFRGS alerta que as informações sobre os

produtores de tabaco Brasil afora, são falsas. https://www.noticiasagricolas.com.br/noticias/agronegocio/183210-pesquisa-da-ufrgs-aponta-que-produtor-de-tabaco-tem-renda-bem-acima-da-media-brasileira.html#.XVVbW0dv_IV 8) NO MUNDO TODO, é uma média mundial, 80% câncer de pulmão é em não fumantes, restante 20% em fumantes. Aqui, alerta do ministro da saúde paraguaio, onde declara a mesma coisa. No Brasil, conseguiram a façanha, de enganar toda a sociedade, declarando que 90% é em fumantes. https://internacional.estadao.com.br/noticias/geral,cartes-luta-contra-lei-que-combate-contrabando-de-cigarro-no-paraguai,70002140964?fbclid=IwAR0r1Ac0acikyphwGBjkZaCwM-TNmeXjT-3OvfVOg5AQj8_f8Y6yKHqEAvI 9) É falso, que são gastos 57 bilhões com fumantes no sistema de saúde. https://www.linkedin.com/pulse/fumar-um-benef%C3%ADcio-para-voc%C3%AA-fumante-ou-o-estado-juliana-bilachi?fbclid=IwAR20XZPbgdrxHg6mgevkxBpvlGUwXRCuSR0J3_ClomAnwFVLBhrETo17QdA 10) ALERTA DA MÉDICA E PALESTRANTE INTERNACIONAL, SOBRE AS FARSAS DAS CAMPANHAS ANTIFUMO. Relato, muito bem feito, por uma médica especialista. Novamente a mesma informação, 80% câncer de pulmão em não fumantes, restante 20% em fumantes, mesma informação do ministro saúde paraguaio. http://web.archive.org/web/20121202013821/http://lungcancer.about.com/b/2012/11/29/why-anti-smoking-campaigns-arent-enough-to-eliminate-lung-cancer-deaths.htm 11) Ativistas antitabaco condenados pelas pesquisas fraude fumo passivo(EUA). http://www.forces.org/evidence/epafraud/files/damn.htm?fbclid=IwAR3wLiSTlhVmVSdhoPGmK0fRWxjllbk48hmeY0Tz1we-KVeiQVTDesYJAyY 12) As farsas das campanhas antifumo no Brasil, denunciadas pelo jornalista da BAND, Claudio Humberto, e confirmada pelos mesmos(4 paragrafo). http://www.eufumo.com.br/publicacoes/ACTBR-Pfizer.pdf?fbclid=IwAR0GwZpoR9tg3lDQGW6jecaoABiDfqoDeoFcOSZU3o_6JX7GYMsKO8AeBm8ITAMa 13) Medicina declarando que não encontrou a causalidade unica e necessária para o câncer em quem fuma. https://www.conjur.com.br/2011-jul-22/mudanca-paradigma-responsabilidade-industria-cigarro 14) DATASUS, banco de mortandade, em 5 anos, foram a óbito 4625 fumantes. Portanto, é falso que morrem 200 mil fumantes todo ano no Brasil. Ou o DATASUS e todos os médicos mentiram no preenchimento dos dados ""causa mortis""? https://www.antidrogas.com.br/2012/02/14/tragedia-das-drogas-legalizadas/ 15) Autópsia mostra como é o pulmão dos não fumantes no Brasil. http://g1.globo.com/globo-news/cidades-e-solucoes/videos/t/cidades-e-solucoes/v/cidades-e-solucoes-os-beneficios-do-uso-de-biodiesel-para-a-saude-e-as-contas-publicas/4467698/ 16) Negado pelo STJ indenização a ex

fumantes. A explicação do ministro sintetiza dos dados acima. .http://g1.globo.com/brasil/noticia/2010/04/justica-nega-pedido-de-indenizacao-para-fumante-que-morreu-de-cancer.html 17) Ativistas antitabaco, mostram pulmão de trabalhador em minas de carvão na China, como sendo de fumantes. https://www.atlasdasaude.pt/publico/content/pulmao-negro 18) Consultório médicos, lotados de pacientes NÂO FUMANTES com DPOC. https://www1.folha.uol.com.br/equilibrioesaude/2020/05/estudos-relacionam-pior-qualidade-do-ar-com-mais-mortes-por-covid-19.shtml 19) Seguindo o DATASUS, dessa forma PRATICAMENTE morrem todos os não fumantes. https://veja.abril.com.br/cultura/zilda-cardoso-a-dona-catifunda-morre-aos-83-anos/#:~:text=Apesar%20de%20n%C3%A3o%20apresentar%20problemas,um%20apartamento%20na%20capital%20paulista. 20) Dr. Alberto Araújo, notório antitabagista, também faleceu recentemente de câncer. https://amb.org.br/noticias/nota-de-pesar-alberto-jose-de-araujo/ 21) Enfim, como declaram os cientistas acima, não fumar, fazer exercicios fi*sic*os, boa alimentação não é garantia nenhuma contra o câncer. https://www.gazetaesportiva.com/mais-esportes/medalhista-mundial-canoista-brasileira-morre-de-cancer-aos-19-anos/ Sem mais a declarar, atenciosamente (…)" *sic*;

- "Foi excluido do relatorio a questão da redução de danos, o parametro comparativo com o cigarro não foi claramente considerado, afinal a nicotina inalada e viciante sim, porem e importande considerar os demais danos que o cigarro causa, e o vape não. O vape não e para uso geral, mas sim para uso de fumantes, e tendo uma regulamentação podemos coibir a venda para menores por exemplo e aumentarmos a qualidade dos produtos oferecidos, que por hoje não ter regulamentação alguma vem de qualquer jeito" *sic*;
- "Frente ao cenário atual de consumo de cigarros eletrônicos no Brasil, manter a proibição irá apenas marginalizar o consumo e causar perdas de impostos. O mercado ilegal encontra-se na em quase a totalidade das cidades do país sendo quase irreversível. O consumo desta categoria de produtos é disperso em todas as esferas sociais demonstrando a capacidade de penetração de mercado. Atrelado aos fatores supracitados, temos a percepção da área de saúde dos países onde o consumo da categoria foi legalizado indicando redução aos efeitos negativos para a saúde causados pelo cigarro quando da substituição do consumo do cigarro tradicional pelo cigarro eletrônico" *sic*;
- "Fui fumante de cigarros convencionais por decadas e apenas consegui me livrar deste através dos DEFs. Este mostram-se importântes ferramentas no combate ao tabagismo. Vale lembrar que a classificação da Ansiva como produto ligado ao tabaco é um engano que como em outros assuntos só complica sua compreensão e análise. Mesmo assim vale lembrar que o ponto aqui é o

consumo de nicotina. Após décadas de liberação do seu uso através dos cigarros convencionais que ainda estão em circulação estamos aqui discutindo a liberação do uso destes (comercialização) onde claramente qualquer produto devidamento regulado oferece menos risco aos usuários. É evidente que os argumentos apresentados no relatório referentes a riscos ligados à epidemia de uso, entrada para o cigarro e outras drogas é facilmente refutado se olharmos pela ótica daqueles que realmente estão preocupados com a saúde da população e não sobre a ótica viciada de protecionismo dos jovens e adolecentes. Através da devida regulação da Anvisa seria simples garantir o uso apenas por adultos e também, se necessário, a exigência de laudo médico para apenas aqueles que comprovadamente tem problemas com cigarro convencional tenham acesso a estes produtos (por exemplo com a venda apenas em farmácias com retenção do laudo oriundo de profissional médico devidamente registrado nos conselhos de classe) e, claro, o mais importante que é garantir a qualidade dos produtos vendidos no pais. Vale ressaltar que a não regulação do produto não resolve os riscos citados no documento. Os produtos continuarão a ser vendidos pelo país porém sem qualquer controle de venda e qualidade. Gostaria de deixar aqui minha contribuição como cidadão que os DEF foram minha salvação e hoje, após mais de dois anos de uso sem mais contato com cigarros convensionais, eu me sinto imensamente melhor, mais disposto e sem dores nas pernas como sentia constantemente no passado. Se existem males relacionados aos DEFs em nada se diferem dos males hoje presentes no cigarro convencional e, sim, existe uma possibilidade infinita de diminuição de danos dado que este não tem nenhuma das substancias nocivas encontradas no cigarro a combustão assim como são encontradas em qualquer fumaça originária de combustão. Obrigado pelo trabalho prestado e conto com a Anvisa para mais uma vez realizar um trabalho isento e eficaz tendo em vista a saude dos brasileiros" *sic*;

- "Fui fumante de cigarros por 30 anos,e graças ao ECIG consegui parar de fumar cigarro e uso o vape com frequência no dia a dia e comecei com um líquido de nicsalt em 50 mg,mais hoje estou com 9 mg de nicotina em freebase redução muito boa mais estou reduzindo cada vez mais , tenho uma melhora de padrão de vida em 99,8% com o uso do vape,se não tivesse parado com o cigarro a 3 anos estaria bem pior, hoje corro ,me alimento melhor , sinto mais oufato ,casa não fede a cinzeiro e nem minhas roupas enfim até renovou meu casamento que minha esposa não aguentava mais o cigarro que usava .isso e só um pouco do que aconteceu comigo espero que ajude na pesquisa pois coisas e inverdades estão prejudicando a liberação e não e por que um artista usa o vape uma única vez e tem problema a culpa e do vape,sou adepto a 3 anos e me sinto muito bem claro que se fizer algo de errado eu me prejudico devemos ter e fazer as coisas com consciência pra melhorar e não piorar esse e meu ponto de vista" *sic*;

- “Fui fumante de cigarros por mais de 15 anos, com uma média de consumo de 1 a 2 carteiras por dia. Fiz tratamento para parar de fumar, usando medicamentos (com apoio médico especializado), adesivos e gomas de mascar com nicotina, mas infelizmente não consegui deixar o vício. Após ser apresentado ao cigarro eletrônico por um colega europeu, resolvi pesquisar e entender mais sobre seu funcionamento, riscos e benefícios. Li sobre a redução de danos em alguns estudos médicos desenvolvidos na Inglaterra e achei seguro seguir com o uso. Concluí que valia a pena tentar e, por incrível que pareça, deixei o cigarro no primeiro mês do uso do aparelho. Consegui baixar a dosagem de nicotina consumida nos líquidos e hoje uso a mínima dosagem comercial disponível, de 3mg/ml. Notei significativa melhora na disposição, respiração, ronco e pressão arterial. Definitivamente estes dispositivos deveriam ser regulamentados para benefício da população, claro que com controle e qualidade como os cigarros convencionais são comercializados hoje” *sic*;
- “Fui fumante durante 20 anos conheci o Vaper larguei de fumar no mesmo dia agora somente vaporo e me sinto muito melhor” *sic*;
- “FUI fumante e parei de fumar com os DEFS” *sic*;
- “Fui fumante por 10 anos, no último ano, estava fazendo uso de um cigarro eletrônico, consegui parar em quase 5 meses, igual a mim conheço dezenas de pessoas, que realmente param com o cigarro” *sic*;
- “Fui fumante por 20 anos, após várias tentativas frustradas de largar o cigarro de palha , conhecido o cigarro troncos através dos estudos realizados no Reino Unido e sua redução de danos em relação ao cigarro convencional. Gracas ao vape, parei de fumar há 4 anos. Consegui reduzir com o tempo onuso de nicotina . Melhorei qualidade de vida, paladar, capacidade respiratória, disposição e autoestima. Proibir o comércio de Vapes e empurrar milhões de pessoas de volta para o tabagismo” *sic*;
- “Fui fumante por 21 anos, dos quais apenas em 1 vez consegui parar de fumar por 3 meses, retornando e nunca mais parando, até que 4 anos atrás conheci os cigarros eletrônicos. Depois destes 4 anos apenas nos eletrônicos, me sinto ótimo. Ano passado fiz exames de coração, inclusive com esteira, e pulmão, tendo passado por todos sem nenhum problema. Hoje tenho 46 anos e a sensação de que nunca fumei. Graças aos cigarros eletrônicos, consigo ficar longe dos cigarros tradicionais. Vale a pena adicionar que, ao longo destes 4 anos, consegui reduzir de 35 mg de nicotina para 10 ou zero mg, sem nenhum indício de síndrome de abstinência. Creio que eles deveriam ser liberados e controlados pela ANVISA, como nos EUA e Inglaterra, onde, inclusive, é recomendado pelo NHS como um excelente redutor de danos. Com maior controle, teríamos maior segurança do que consumimos quando produzido no nosso país e com valores mais acessíveis do que os importados” *sic*;

- “Fui fumante por 25 anos, tentei várias formas possíveis para tentar parar de fumar como adesivos, goma de mascar etc e nunca consegui me afastar do cigarro por mais de algumas semanas. Hoje já não fumo cigarros a 3 anos e meio graças aos cigarros eletrônicos. Minha vida melhorou 90%, acompanho pesquisas de países da Europa e o avanço que essas pesquisas fazem com relação aos cigarros eletrônicos, não regulamentar os cigarros eletrônicos no Brasil não é a solução, com a regulamentação estaremos salvaguardados com produtos de qualidade, sem falsificações, e cuidando da saúde da população” *sic*;
- “fui fumante por muitos anos, substitui pelo vape e consegui me desfazer do vicio, e trouxe diversos benéficos para mim, e sou assim a favor do vape, para que a população possa ter acesso a produtos de qualidade” *sic*;
- “Fui tabagista por aproximadamente 15 anos, conseguindo encerrar este ciclo apenas através da utilização do vape(cigarro eletrônico). Há 6 meses não fumo sequer 1 único cigarro, mesmo em situações estressantes que mais me instigavam. Minha qualidade de vida se tornou muito melhor, sem cansaços, cardiopatias(incluindo pressão alta, que estabilizou a ponto de não precisar mais de medicação constante, entre diversas outras” *sic*;
- “Fui usuário dos chamados Viper e adquiri o doença pós covid de "vidro fosco", o meu médico atribuiu ao uso excessivo do cigarro eletrônico” *sic*;
- “Fumava a oito anos e o cigarro eletrônico me ajudou a parar de vez, sou eternamente grato e que todos tenham acesso” *sic*;
- “Fumava desde os 14 anos e, agora com 33, há mais de 1 ano conheci os cigarros eletrônicos, mais conhecidos como vapes. Fiz uma pesquisa na internet, buscando vídeos e notícias para saber mais sobre a proposta de redução de danos causados pelo tabagismo, pois, mesmo gostando de fumar, tenho ciência dos males que traz a saúde, além de não aguentar mais crises alérgicas e dores de cabeça cada vez mais frequentes que estava sentido. Resolvi fazer uma experiência adquirindo um vape em uma tabacaria próximo a minha casa, mesmo sabendo que a comercialização era ilegal. Desde o primeiro contato com o vape, parei imediatamente de fumar e todos os incômodos que eu sentia com o cigarro, como: tosses, rinite, dores de cabeça, mal cheiro, minha filha ser fumante passiva, etc., passei a sentir cada vez menos. Hoje, sinto que tenho uma vida mais saudável, mesmo sabendo que o consumo de vapes não é livre de riscos, mas posso dizer que ter parado de fumar mudou minha vida para melhor. Temo que insistir com a não regulamentação destes produtos, torne o acesso a mercadorias confiáveis cada vez mais difícil, e voltar ao hábito de fumar seja uma realidade provável que irei viver novamente. Pelo exposto, peço que considerem a regulamentação com regras rígidas que dificulte o acesso a menores e o comércio por lojas especializadas para que, assim como eu, muitos adultos, cidadãos, pais e mães de família, possam viver uma vida com menos danos causados pelo cigarro. Obrigado” *sic*;

- “Fumava desde os 16 anos até a um ano atrás 41 anos tinha muita falta de ar, cansaço, após conhecer o vape logo no primeiro dia larguei o cigarro, agora me sinto muito melhor não tenho mais falta de ar minha qualidade de vida melhorou em todos os aspectos, vape salva vidas” *sic*;
- “Fume cigarro tradicional por 6 anos e sentia fadigas, cansaço e dificuldade para respirar, depois que fiz uso do cigarro eletrônico esses problemas diminuíram cerca de 80%. Comecei usando líquidos com alto teor de nicotina e hoje estou bem próximo de usar os líquidos com zero porcentagem de nicotina, tenho consciência que o cigarro eletrônico têm seus problemas mas posso afirmar que ele já me ajudou muito e fez a minha vida muito melhor e com a liberação ele pode ajudar outras milhares de pessoas que assim como eu sofria com o uso do cigarro convencional” *sic*;
- “fumei cigarro comum por mais de 20 anos. Tentei parar com ajuda de adesivos, remédios como buppie entre outros, sempre sem sucesso. e consegui parar com a ajuda do cigarro eletrônico. Faz um tempo isso já, e hoje, não fumo mais nem o cigarro comum, nem o eletrônico” *sic*;
- “Fumei cigarro por 2 anos e estava cada dia mais viciado, pois nos primeiros 6 meses eu comecei fumando 1 carteira de cigarro por semana e quando completou 1 ano eu estava fumando 4 carteiras por semana, com cada vez mais necessidade, ao final de 2 anos eu estava fumando 1 carteira de cigarro por dia e foi quando eu conheci o VAPE (um tipo de cigarro eletrônico). Minha saúde melhorou bastante, me sentia mais leve, conseguia subir as escadas do prédio aonde moro sem chegar ao quarto andar parecendo que ia morrer e sem falar no cheiro que saiu de mim, do cigarro normal. Não posso falar que o VAPE mudou a minha vida, mas me impediu de me acabar fumando cigarro e hoje me vejo livre de um vício que só quem teve sabe como é, muita gente ainda tem esse vício e vocês liberar e fazer a regulamentação desses dispositivos aqui no Brasil vai ajudar muita gente se livrar desse vicio (do hábito de fumar e da vontade pela nicotina), vocês podem ter certeza” *sic*;
- “Fumei cigarro por 20 anos e me afundei no cigarro tem 3 anos que uso vape e minha vida mudou totalmete voltei a sentir o cheiro das coisas voltei a ter mais foelgo pra tudo meus dentes mudaram enfim mil vezes usar vape me ajudou muito em minha saude a reducao de dano e muito mais muito grande quando deixei o cigarro” *sic*;
- “Fumei cigarros por 15 anos e após iniciar a utilização do DEF consegui parar de fumar cigarros e diminuir a frequência do consumo” *sic*;
- “Fumei de 2 a 3 maços de cigarro por dia durante 12 anos. Após várias tentativas fracassadas, consegui finalmente largar o cigarro com o uso de vaporizador (cigarro eletrônico) e estou sem fumar há mais de 1 ano. Como o vaporizador me entrega a nicotina pra saciar o vício, mas não me entrega junto todas as mais de 4 mil substâncias tóxicas e cancerígenas que o cigarro traz (já que o processo de

vaporização não envolve queima/combustão), a minha saúde melhorou DRASTICAMENTE neste último ano. E como no vaporizador eu tenho controle total sobre o teor de nicotina presente, ao contrário do cigarro comum, posso realizar a diminuição gradual de acordo com o meu caso específico e, assim, com o tempo, diminuir ou até mesmo zerar a minha dependência, que é exatamente o que está acontecendo. Várias pesquisas (majoritariamente internacionais) já demonstraram que o vaporizador proporciona uma redução de danos de mais de 95% em relação ao uso do cigarro comum. A proibição é um retrocesso e uma infeliz decisão que retira de milhões de brasileiros a oportunidade de ter uma melhora significativa na saúde e qualidade de vida. Assim como o cigarro, é um produto destinado apenas a adultos e, especialmente, fumantes que desejam mais uma alternativa para abandonar de vez o vício e/ou os males causados pelo tabagismo. O acesso e consumo por parte de menores é de responsabilidade da esfera familiar, não do Estado, assim como o acesso e consumo a diversos outros produtos e serviços destinados apenas ao público adulto e que não são proibidos e nunca foram" *sic*;

- "Fumei por 16 anos e hoje sou usuário do VAPE. Fiz ressonância do pulmão na época do covid e meu pulmão estava inteiramente limpo. A pesquisas de outros países que recomendam o uso do VAPE para fumantes. O VAPE não é 100% seguro, em nenhum lugar fala isso, mas é pelo menos 95% menos prejudicial que o cigarro. O VAPE foi feito pro fumante, não pros jovens, porém um jovem um dia tem que tomar decisões na vida como: Estudar ou não, beber ou não, dirigir ou não, trabalhar ou não, fumar ou não e neste ultimo caso é melhor que o jovem escolha vaporar o que fumar não? Vocês insistem em olhar para o VAPE olhando os malefícios, mas e se olharmos de forma inversa, extraindo o que pode ter de bom? A Imprensa, Globo, Uol, Record e outros estão denegrindo a imagem do VAPE para afastar os jovens, isso não vai adiantar, o jovem quer o que é proibido e audiências como esta só vai fazer com que usem cada vez mais" *sic*;
- "fumei por 22 anos e estou a 6 sem cigarro por causa do vape" *sic*;
- "Fumei por 23 anos. De 1998 a 2021. Em 29 de abril de 2021 eu adquiri meu primeiro cigarro eletrônico e desde então, nunca mais utilizei nenhum cigarro de papel (tradicional). A praticamente 1 ano usando cigarro eletrônico, me sinto melhor, sinto melhor o cheiro e sabor dos alimentos. Não tenho mais tosse e catarros. E o melhor: não fico mais fedendo a cinzeiro. Hoje já faço ingestão bem menor de nicotina, já que consigo ter esse controle com o cigarro eletrônico. Mesmo que o cigarro eletrônico não trouxesse nenhum benefício frente ao cigarro tradicional, eu como cidadão quero ter o direito de escolha. Se o cigarro que é comprovadamente maléfico é legalizado/regulamentado e amplamente comercializado em qualquer esquina, porque o cigarro eletrônico que provavelmente seja bem menos danoso não pode ser legalizada/regulamentada para ser utilizado e comercializado como uma alternativa de consumo? Quero

utilizar o cigarro eletrônico, que acredito que seja (e está sendo) melhor para mim, sem me sentir um criminoso. O cigarro eletrônico deve ser utilizado como uma alternativa ao cigarro tradicional, voltado para adultos fumantes. A legalização e regulamentação do cigarro eletrônico traria clareza sobre o seu uso; reduziria possíveis riscos de manuseio; proporcionaria produtos com maior qualidade e dentro de especificações legais; iria coibir dispositivos que tenham apelo aos mais jovens; seria uma nova fonte de arrecadação de imposto... enfim, só vejo benefícios. Quero continuar a vaporizar meu cigarro eletrônico. Não quero voltar ao cigarro!!! " *sic*;

- "GOSTARIA DE AFIRMAR QUE OSDESPOSITIVOS ELETRONICOS FIZERAM COM QUE EU LARGASSE O TABACO CONVENCIOAL, HOJE NÃO CONSIGO MAIS FUMAR CIGARROS COMUNS, E AFIRMO QUE ESTOU ME SENBTINDO MUITO BEM, ICLUSIVE TENHO VARIOS AMIGOS QUE CONSEGUIRAM LARGAR O CIGARRO COMUM DEVIDO AOS DISPOSITIVOS ELETRONICOS, GOSTARIA DE TER MAIS FACILIDADES PARA COMPRAR OS CIGARROS ELETRONICOS, E QUE HOUVESSE FISCALIZAÇÕES NA PRODUÇÃO, PARA QUE TIVESSE CONFIANÇA SOBRE O PRODUTO QUE ESTOU USANDO, NBÃO GOSTARIA DE VOLTAR A FUMAR CIGARROS CONVENCIONAIS. CONSSIDEREM QUE PAISES DE PRIMEIRO MUNDO ESTÃO REGULAMENTANDO OS CIGARROS ELETRONICOS" *sic*;
- "Gostaria de aprovar pois minha qualidade de vida mudou bastante" *sic*;
- "Gostaria de começar agradecendo a palavra, que pouco foi dada a nós usuários/cidadãos durante este período de análises e pesquisas. Sou usuário de DEFs há 5 anos. Tenho 25 anos e comecei a fumar aos 18. Quanto eu percebi que meu rumo com o tabagismo começou a se descontrolar, já fui em busca dos métodos mais eficazes para diminuir o uso de tabaco, e enfim parar com o consumo de cigarros. E nisso, conheci o Vaping. Desconfiado no início, fui em buscas de materiais sólidos de pesquisas realizadas no exterior, mal sabendo eu que estava prestes a descobrir o topo da evolução à redução de danos ao tabagismo, encontrei tudo o que eu precisava saber. Com o conhecimento que adquiri, comecei o uso, seguindo todas as recomendações de especialistas e usuários cuja prática do Vaping em seu país era comum e legal. Parei de fumar. Meu pai, foi auxiliado pelo Vape a parar de fumar, quando descobriu um tumor na bexiga e precisou abandonar de vez o tabagismo. Hoje ele nem utiliza mais DEFs e está vivendo uma vida infinitamente mais saudável, graças ao método mais eficaz de largar o tabagismo. A história minha e de meu pai são apenas 2 entre milhares das que escuto dentro da comunidade, amigos próximos... Acredito que a liberação e controle do comércio de maneira correta, a curto e longo prazo, vai salvar a saúde do Brasil. Então foquemos na necessidade de um método eficaz, na continuidade de pesquisas e materiais a nível nacional, com uma legislação adequada para que mantenhamos nossos jovens longe, até mesmo do próprio tabaco, e ajudando jovens adultos dando à eles uma

oportunidade de uma vida mais saudável, ou mesmo 95% menos prejudicial. Olhemos para o lado do usuário que busca uma legislação adequada, para que possamos fazer o uso mais correto possível do aparelho, com equipamentos e líquidos originais e com garantia, tirando dinheiro da mão de contrabandistas e aproveitadores. Vamos focar no correto e funcional. O Brasil já passou da hora de avançar nesta etapa. A saúde dos brasileiros dependem de vocês, e todos nós, cidadãos e usuários, contamos com o apoio de vocês para que isso funcione. Essa é a hora de utilizar o poder que tem em prol de salvar milhões de vidas, assim como fiz com o meu pai" *sic*;

- "Gostaria de deixar meu comentário sobre o tema, que é o seguinte: Fumei cigarros durante cerca de 20 anos e no momento que comecei a usar cigarro eletrônico, abandonei imediatamente os cigarros de tabaco. Depois disso, recuperei o paladar e o olfato que os cigarros tiram, recuperei o fôlego e voltei a minha vida ao que era antes do tabaco. Tive a oportunidade de ver outras 3 pessoas próximas largarem o tabaco por conta do cigarro eletrônico e uma dessas pessoas hoje não usa mais nada, nem o cigarro eletrônico. Já vi vários relatos de ex-fumantes que afirmam terem largado o tabaco graças ao cigarro eletrônico. Diversas pesquisas realizadas em outros países deram conta que o cigarro eletrônico é pelo menos 95% menos prejudicial do que o tabaco. Não estou querendo dizer que o cigarro eletrônico é inofensivo, pelo contrário, é um produto que contém nicotina, porém, pela minha experiência com o cigarro eletrônico, pude constatar minha melhora de saúde, voltei a sentir gosto e cheiro, meu fôlego melhorou consideravelmente, não tenho mais sintomas de fumante como tosse seca. Dessa forma, essa é minha contribuição sobre o tema, gostaria muito que houvesse a regulamentação desse produto no Brasil para que a venda fosse fiscalizada pois obviamente cigarro eletrônico não é um produto inofensivo cuja venda possa ser liberada a qualquer pessoa, mas sim é um produto que funciona muito bem para fumantes que querem parar de fumar tabaco. Acredito que o cigarro eletrônico é um meio eficiente para o tratamento do tabagismo e que salva vidas no mundo inteiro, e pode salvar no Brasil também" *sic*;
- "Gostaria de relatar minha experiencia, tenho 28 anos e sou usuario dos DEFs há 6 anos, parei de fumar por causa deles e desde o inicio senti uma melhora significativa na minha energia, respiracao e tudo mais. Nos exames meu pulmão é identico ao de um não fumante" *sic*;
- "Gostaria de saber mais sobre o cigarro eletrônico já que não estou mais fumando o cigarro normal e para mim está sendo uma vitória porque eu vou conseguir parar de fumar" *sic*;
- "Gostaria de trazer a minha experiencia com cigarro e depois com cigarro eletronico. Por motivos de estresse e problemas pessoais, tenho 36 anos e há cerca de 9 meses iniciei o uso de cigarros como maneira de relaxar. No inicio

funcionou bem, e os 2 cigarros/dia, rapidamente viraram 3...5...10.. 20... Em menos de 8 meses, eu estava fumando 1 maço de cigarro por dia, regularmente. Foi ai que começaram os problemas de saúde. Comecei a ter crises de tosses, pulmão chiando fortemente ao respirar, fraquesa, acordava de madrugada tossindo muito e com a garganta muito seca, mas não conseguia largar a nicotina. Foi nessa hora que fui apresentado ao cigarro eletronico por um amigo. Ele que foi fumante por mais de 10 anos, inicialmente me disse que o ideal, seria eu aproveitar que estava no inicio e simplesmente largar, mas como viu que eu não estava conseguindo, me apresentou o cigarro eletronico dele. Agradei logo de cara, sem aquele odor horrivel, um sabor agradavel. Logo comecei a pesquisar os maleficios e as substancias que continham em um cigarro comum e no eletronico, mas foi um video (https://www.youtube.com/watch?v=kBvORsQOxGY&t=922s&ab_channel=ZonadoVapor) onde uma pessoa fez uma especie de simulação, com algodoes e bombas de sucção a vacuo que decidi comprar um vape. Digo sem ter nenhum problema, no PRIMEIRO dia que utilizei o vape, dormi bem, não tive crise de tosse e no segundo dia, eu já não aguentava o odor da fumaça de cigarro, mesmo utilizando um juice com a menor quantidade encontrada no mercado de nicotina (3mg), eu instantaneamente abandonei o cigarro. Uso vape fazem 2 meses, desde então, NUNCA MAIS acordei com as crises de tosses, meu pulmão não chia mais, minha respiração está normal. Claro, imagino que hajam outros problemas referentes ao uso do Vape, e entendo que em determinado momento, ele pode acarretar que mais adolescentes iniciem no cigarro, em função dos "atrativos e sabores", mas acredito que um adolescente que inicia no vape, provavelmente iniciaria no cigarro. Hoje tenho que comprar ou fabricar produtos em casa, sem controle da anvisa, sem saber ao certo os ingredientes que contém nos juices, isso poderia ser diferente, até para evitar juices contaminados com THC e Acetato de vitamina E, que são os causadores dos casos de internações e mortes relacionados ao uso do VAPE. Não sabemos o que o uso do vape PODE acarretar no futuro, mas temos CERTEZA do que o cigarro e seus 4000 produtos quimicos fazem. No meu caso, por experiencia propria, me ajudou muito, inclusive a me afastar definitivamente do cigarro. Espero ter ajudado! ” *sic*;

- “gostaria que a anvisa olhasse para os os países mais avançados do planeta e observassem a legislação que eles seguem em relação a isso” *sic*;
- “Gostaria que regularize os vape no Brasil por tenho grandes benéficos contra o tabagismo em um ano de uso de vape só tive melhorias significativas de respiração paladar olfato sono etc e a falta da dependência do cigarro” *sic*;
- “Graças ao vape conseguir sair do terrível vício do cigarro , tenho total gratidão ao uso dos dispositivos eletrônicos , pois é uma ferramenta muito útil e eficaz para quem busca a redução de danos , tentei de diversas formas abandonar o vício é só conseguir após conhecer o vape , sua administração de nicotina

controlada me fez reduzir o nível de nicotina conforma a composição de cada líquido é hoje me sinto muito melhor , mais disposto , mais saudável , e sem o vício nds nicotina porque últilizo com 0 mg hoje , e incabível por parte dos órgãos responsáveis , não se basear em estudos técnicos e científicos de países como Inglaterra , China , EUA , França , Japão , Austrália , Reino Unido , dentro outros que possuem liberação de uso e comercialização, precisamos progredir e mais atrasar cientificamente , recentemente fiz exames de tomografia do tórax e espirometria , na qual constataram um melhor considerável na minha condição respiratório com a mudança de hábito que tive do cigarro para o vape , sejam coerentes e justos com a liberação dos dispositivos" *sic*;

- "Há evidências cientificas que suportam a liberação e a regulamentação adequada do produto, conforme outros países já o fizeram. A não regulamentação do produto apenas faz com que os consumidores utilizem produtos de qualidade duvidosa, e o pais perde com arrecadação" *sic*;
- "Hoje 100% de todo Cigarro eletrônico que é utilizado no Brasil é de forma ilegal, fazendo com isso o aumento do contra bando e pirataria aumentar, assim sendo não contribuindo com o governo e dando despesas na área da saúde e criminalidade, na área da saúde pois não temos uma regulamentação pois é produto de contra bando e criminalidade pois o governo não tem como gerir o que entra e o que sai de nosso pais, alimentando assim muitas das vezes os ""reis do crime" *sic*;
- "Com a regulamentação conseguiremos fazer com que temos um controle do produto, fiscalização correta sobre a fabricação, geração de emprego e arrecadação de impostos" *sic*;
- "Devemos sim aprovar a fabricação do cigarro eletrônico em solo brasileiro, só assim para acabar ou reduzir significada mente o numero expressivo de pirataria e contra bando em nosso pais ,referente ao cigarro eletrônico, pois este publico só busca lá fora de forma ilegal porque o nosso pais não esta sendo auto suficiente para produzir algo que já é utilizado a muito tempo por essa categoria de pessoas. Lembrando também que vários países já legalizaram o uso e ate fabricam o produto, porque o Brasil ficaria de fora, temos condições o suficiente de ser auto suficiente, basta sermos menos burocráticos e mais fiscalizadores" *sic*;
- "Hoje a não regularização dos DEF, apenas contribui para o contrabando, evasão fiscal e problemas de qualidade de produto e consequente problemas de saúde por produtos não regulamentados. A legalização dos dispositivos eletrônicos para fumar é uma alternativa extremamente necessária para agregar parâmetros de qualidade e pagamento de impostos de forma legal, fora que também se torna uma alternativa para cigarros tradicionais.
- "Hoje as pessoas já usam esses dispositivos e compram facilmente via internet. Não é mais inteligente regularizar? " *sic*;

- “Hoje já existem produtos deste tipo sendo comercializados e explorado no mercado brasileiro de forma ilegal, e, Tb mais seguro que o cigarro normal, então, pq não liberar e legalizar o mercado e trazer benefícios de impostos ao País? ” *sic*;
- “Hoje o cigarro eletrônico(VAPE) é uma realidade no Brasil e em vários países no mundo. Vejo a legalização deste como uma forma de controlar o seu uso por pessoas maiores de idade, assim como aconteceu com o cigarro e as bebidas alcoólicas. No Canadá, Estados Unidos, Inglaterra e na Europa, estudos científicos confirmaram que os danos do Vape são até 95% menores do que o cigarro. Fui fumante por mais de 35 anos, consumindo 2 carteiras por dia. Tinha dificuldade em exercícios f*ísic*os e para dormir, hoje não tenho mais e retomei minhas atividades f*ísic*as. Conheci o Vape nos Estados Unidos e logo me tornei um usuário. Hoje se comercializa os materiais e acessórios 100% ilegais, o que nos faz perder muito economicamente e um risco para quem consome, pois há muita falsificação e produção sem controle. Não é proibindo que se realizará o controle sobre o uso por menores e sim legalizando, Li os relatórios feitos pelos técnicos da ANVISA e não há fundamento técnico, estudos técnicos ou algo similar. Simplesmente são suposições. Enquanto no exterior os estudos foram realizados dentro de normas científicas. Acho que o retorno seria muito mais positivo com a legalização, todos ganham e o controle sobre a venda seria mais eficiente e funcional. Um controle sobre as vendas e uma regulamentação sólida beneficiaria a qualidade dos produtos consumidos pelos usuários e se aplicariam as exigências na produção e comercialização. Mais pontos de trabalho, mais segurança, mais impostos, mais circulação de dinheiro legal dentro das fronteiras de nosso país. Segue a opinião final da Comissão Europeia de Saúde Pública: Final Opinion on electronic cigarettes Final Opinion on electronic cigarettes The European Commission and its Scientific Committee on Health, Environmental and Emerging Risks (SCHEER) publish the final Opinion on electronic cigarettes. final OpinionSearch for available translations of the preceding linkEN Following a request from the European Commission, the Scientific Committee on Health, Environmental and Emerging Risks (SCHEER) provided a Final Opinion on electronic cigarettes. For users of e-cigarettes, the SCHEER has concluded that there is moderate weight of evidence for risks of local irritative damage to the respiratory tract and moderate, but a growing level of evidence from human data suggesting that electronic cigarettes have harmful health effects, especially but not limited to the cardiovascular system. More so, the SCHEER has concluded that there is weak to moderate weight of evidence for risks of carcinogenicity of the respiratory tract due to long-term, cumulative exposure to nitrosamines and due to exposure to acetaldehyde and formaldehyde and that weight of evidence for risk of poisoning and injuries due to burns and explosion is strong” *sic*;

- “Hoje o consumo de tabaco por meio de DEF é expressivo e notório, as preocupações governamentais sobre impactos causado pelo uso destes equipamentos serão as mesmas, pois atualmente o consumo não é ilegal e sim, apenas, a produção e comércio. Por que não garantir que o consumidor utilize um produto de qualidade com riscos reduzidos e também gerar impostos de forma correta e então utilizar os valores arrecadados para os possíveis impactos futuros? Portanto, na minha percepção a regulamentação deste produto trará diversos benefícios para o Brasil, bem como outros países assim fizeram” *sic*;
- “Hoje somos todos adultos responsáveis e quero exercer meu direito de poder consumir o que eu quiser, pois tem vários países que já aprovaram a comercialização desse tipo de produto e não é a ANVISA proibindo que os Brasileiros não irão consumir” *sic*;
- “Hoje tenho 36 anos e fui fumante desde os 13 anos. Tentei parar com o tabagismo de todas as formas mas so consegui parar por meio dos cigarros eletrônicos. Peço q considerem a regulamentação para q todos possam ter acesso às informações de forma correta e fazam uso consciente dos produtos relacionados. Levem em consideração também os estudos feitos na Europa q CONFIRMAM q o uso dos cigarros eletrônicos são 95% menos danosos q o tabagismo. Obrigado” *sic*;
- “Hoje, após 20 anos fumando cigarro, consegui em apenas 4 dias utilizando o cigarro eletrônico, parar com o cigarro comum, já fazem em torno de 6 meses que utilizo o cigarro eletrônico, comecei com uma dose maior de nicotina, 6mg (mesmo assim menor do que a do cigarro comum) passei de 6 MG, para 3mg e hoje utilizo o mesmo com apenas 0,5mg de nicotina, antes sentia muita canseira, tosse constante..após começar a utilizar o DEF tive uma melhora considerável na minha respiração, tosse, pigarro, libido, enfim em tudo, tentei por muitas vezes largar o cigarro comum, mas sem sucesso, hoje com DEF vejo que este dia está mais próximo de acontecer de uma vez, ele está sendo crucial para que eu consiga parar de fumar (hoje na verdade vaporar) esse foi o meu intuito em adquirir o cigarro eletrônico, muitas pesquisas até concluir que era possível parar com o cigarro comum, utilizando o DEF e hoje realmente vejo com muita clareza que em breve vou parar de uma vez, inclusive o DEF, então vejo o DEF, não só como uma opção de diminuir o impacto causado na saúde pelo cigarro comum, mas tb como uma opção para quem quer parar de fumar (assim como está sendo meu caso) para finalizar não consigo entender o porquê ainda não foi liberado pela Anvisa, sendo que o cigarro comum tem muito mais substâncias cancerígenas e é liberado e vendido em qualquer esquina..Isso é cultura, dogmas, paradigmas que precisam ser quebrados e adaptados para uma nova realidade... Agradeço a oportunidade de expressar minha opinião” *sic*;
- “https://www.gov.uk/government/news/e-cigarettes-could-be-prescribed-on-the-nhs-in-world-first” *sic*;

- “I am one of the oldest and internationally respected epidemiologists with a long and fruitful career in the field of prevention of non-communicable chronic diseases. The available scientific data strongly supports the effectiveness and accordingly importance of “tobacco harm reduction” policy for control of cancer and other non-communicable diseases. Data from the USSR and Russia has shown that switching from high tar (25-30mg/unit) to relatively low tar (10-12 mg/unit) cigarettes at the population level has resulted in the decrease in incidence and mortality of lung cancer and some other diseases caused by smoking. Thus the risk of smoking-associated diseases could be decreased by reducing the concentration of tar and correspondingly the levels of carcinogenic and toxic substances. We know that the vast majority of death and disease attributable to tobacco stems from inhalation of carcinogens and toxins contained in tar particles drawn into the lungs. Our observation corresponds with the well-known dose-response relationship concept - the most important criterion of causality which is applicable and has been applied to tobacco carcinogenesis. Higher the dose – higher the risk, and vice versa. We now observe rapid developments in so-called “tobacco harm reduction” (THR) products that can effectively substitute for cigarettes but with relatively low risks. These include e-cigarettes and tobacco heating systems, or other products that may become viable alternatives to smoking in the future. Tobacco harm reduction policies should be evidence-based and proportionate to risk, and give due weight to the significant reductions in risk that are achieved when a smoker switches to a low risk product. Although there is no direct evidence based on observational (retrospective or prospective) or experimental (intervention, clinical trials) epidemiological studies, that the use of THR products reduces the risk of tobacco-related diseases, evidence has been accumulated that: 1) aerosol contains significantly less carcinogenic and toxic substances than standard cigarette; 2) these products reduce exposure to carcinogenic and toxic constituents both in users and non-users, i.e. those exposed to aerosol passively; 3) these products reduce tobacco-related toxic and genotoxic effects; 4) in vivo studies demonstrated decrease of adverse effects related to cigarette smoking including inflammation and emphysema. The most effective way to prevent smoking related illness is, to completely abandon this habit. In the long run, smoking should be completely eliminated. However, in the short term, for smokers with a strong nicotine addiction who cannot give up smoking, it is advisable to switch to THR products, that emit significantly less toxic and carcinogenic substances than cigarette smoke and most likely does less harm to consumers than cigarettes. Transition to these products for many smokers will be only a stage for a complete cessation of tobacco or nicotine use. Banning THR products will definitely leave thousands of smokers without a viable option to reduce their health risks, as we know that existing smoking cessation aids and

methods have low effectiveness, and only a minor share of smokers quit. The ban would have negative effect on public health, so I am asking you to consider the above-mentioned arguments when taking the decision. Yours respectfully Prof. David Zaridze MD, DSc, Head, Department of Epidemiology, N.N. Blokhin National Medical Research Centre of Oncology, President, Russian Cancer Society (…)" *sic*;

- "I have seen ANVISA's report on Regulatory Impact Analysis (AIR) for Electronic Nicotine Delivery Systems (ENDS), and I wanted to take the opportunity to share my perspective on harm reduction and the role it can play in ending the smoking epidemic in Brazil. In Brazil, there are about 25 million smokers (https://www.inca.gov.br/observatorio-da-politica-nacional-de-controle-do-tabaco/dados-e-numeros-prevalencia-tabagismo) so I was surprised to see that in the report ANVISA recommends continuing to ban ENDS. This ultimately promotes cigarette smoking by preventing smokers who cannot or do not want to quit smoking from having access to products that are less harmful than cigarettes and have the potential to help move these smokers away from cigarettes—in other words, "stop smoking". When I consider the world where these products have been banned, it is clear that banning these products (ENDS) does not actually prevent these products from entering the market or being used. Instead, these products are available, and their use is not controlled. Without product regulations, by definition, people have uncontrolled access to them. In addition, the quality of these products is also not controlled due to a lack of defined or enforced product standards and, therefore, no oversight. Ensuring proper regulations address these issues (uncontrolled access and poor product quality), allowing smokers to have access to these alternative products which can be less harmful to their health while minimizing the uptake in non-smokers and youth by implementing and enforcing minimum age for purchasing, and ensuring the promotional materials are focus on smokers. In addition to the existing tobacco control measures (preventing smoking initiation and encouraging cessation), giving smokers access to these products can help accelerate smoking declines. This is not a theoretical concept; it is actually being seen in many countries where these products are legally available and regulated, such as the United Kingdom, the European Union, the United States of America, Canada, New Zealand, and Japan. By opting for a regulatory approach, instead of banning these products, they have ensured that there is control over the products that smokers can access instead of cigarettes. These innovative products deliver nicotine, which is a key component of why smokers continue to smoke despite the harmful effects of smoking, but nicotine is not the primary cause of smoking-related disease. When it comes to the harms associated with smoking, they are caused by the toxicants emitted in cigarette smoke when the tobacco is burned; when tobacco is not burned, they emit lower levels of

toxicants, including carcinogens, thereby allowing smokers who switch to these products to reduce their exposure to the toxicants in cigarette smoke that are known to cause smoking-related disease. This allows smokers to substitute these new products for their cigarettes, reducing the harm to their bodies and potentially reducing the risk of developing smoking-related diseases. In recent years there have been studies such as the paper from Stokosa et al. (2019), researchers from the American Cancer Society, and now a WHO-affiliated researcher which looked at cigarette sales in Japan between 2014 and 2018 before and after the introduction of heated tobacco products. They modeled several scenarios to understand what, other than the introduction of heated tobacco products (specifically IQOS), could explain the steep decline. In the end, they concluded that "the introduction of IQOS likely reduced cigarette sales in Japan. However, the net population health impact cannot be assessed without resolving several key uncertainties related to the direct harms of IQOS and the precise patterns of both smoking and IQOS use." (Stoklosa, M., et al, 2019. Effect of IQOS introduction on cigarette sales: evidence of decline and replacement. Tobacco Control, June 2019. https://tobaccocontrol.bmj.com/content/29/4/381). Similar results were reported by Cummings et al (2020) (cummings K.M., et al. 2020. What Is Accounting for the Rapid Decline in Cigarette Sales in Japan? Int J Environ Res Public Health 17(10) https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7277739/). Although this is good, a reduction in sales of cigarettes does not prove a reduction in smoking prevalence. For harm reduction to be achieved, it is important that access to these new products leads to a reduction in the number of smokers. But the evidentiary basis on the impact of these products on smoking prevalence is growing. There is now real-world evidence emerging from many countries, such as the UK and New Zealand, demonstrating that allowing access to these less harmful cigarette alternatives for smokers has led to a reduction in the prevalence of smoking quicker than is seen in other countries like Australia (which has prohibited alternative products with nicotine). Comparing smoking prevalence in Australia, England, New Zealand, and Japan highlights the impact that making less harmful alternatives can have on smoking rates. Previously Australia, England, and New Zealand have all had robust tobacco control policies compared to Japan. As a result, Australia had the lowest smoking rates of these countries while Japan had the highest. But in recent years, these new alternative products have been introduced in three of these countries (they were banned in Australia until recently). Some countries, like the UK, even encouraged smokers to switch to these products. Now when looking at the smoking rates in these countries, we see that Japan (which has allowed heated tobacco products to be sold in the market since 2014) has the lowest smoking rate, while Australia is

now the highest (Data from: National Drug Strategy Household Survey 2019 [Australia—aihw.gov.au]; Adult smoking habits in Great Britain data [England—ons.gov.uk]; National Health and Nutrition Survey [Japan—mhlw.go.jp]; in English https://www.frost.com/news/press-releases/sales-of-conventional-cigarettes-in-japan-reduce-by-34-sincelaunch-of-heated-tobacco-products/; and the New Zealand Health Survey [New Zealand—www.health.govt.nz]). But it is important to remember that not all electronic devices are the same. There are two main categories of products: e-cigarettes and heated tobacco products. And even within each of these categories, there are many products and considerable variability, such as open e-cigarette systems (products where the consumers can mix their nicotine e-liquids), closed e-cigarette systems (products where contents are pre-mixed and controlled), different approaches to heating and temperature profiles and other ingredients. Regulations must include policies that address the concerns raised for "electronic devices" and the different categories of products. A real concern is "Youth Use" of these products; youth should not be using any nicotine products (including cigarettes). Studies looking at youth initiation and use are emerging. Many studies show a significant amount of e-cigarette use among youth, while at the same time, the data do not support that youth are initiating with these new products (Li, S 2021. Adolescent Use of and Susceptibility to Heated Tobacco Products. Pediatrics 148(2), https://publications.aap.org/pediatrics/article/148/2/e2020049597/179758/Adolescent-Use-of-and-Susceptibility-to-Heated). The majority of use in many countries is more experimental and trial than regular use, which is expected in this age group (Rodu B, https://rodutobaccotruth.blogspot.com/2022/03 /sharp-decline-in-high-school-vaping-as.html). In the UK, where harm reduction has been embraced and e-cigarettes have been on the market with proper regulation for years, we are not seeing a substantial uptake of e-cigarettes in youth (Bauld, L. et al. Young People's Use of E-Cigarettes across the United Kingdom: Findings from Five Surveys 2015–2017. Int. J. Environ. Res. Public Health 2017, 14, 973. https://doi.org/10.3390/ijerph14090973) which demonstrates that within the proper regulations, we can (1) make these products accessible to adults who smoke, and (2) keep them out of the hands of youth who should not use these products. Also, there are questions about whether or not these new products can support "cessation", but this question is not as straightforward as it may sound. The truth is that it depends on what is meant or what we want to achieve with "cessation". Do we want smokers to quit smoking cigarettes or to quit using all products containing tobacco and nicotine? These are two very different objectives and likely have two very different outcomes. From my perspective—eliminating all tobacco and nicotine consumption is the way forward, but as a doctor treating patients every day, knowing that 64% of patients diagnosed with

cancer will not quit smoking, what may be achievable is focusing on eliminating the harms of smoking. For that, we need to introduce and regulate less harmful alternatives for those who cannot or do not want to quit. A study by Levy et al. (2017) modeled replacing cigarettes in the U.S. with e-cigarettes and concluded that “compared with the Status Quo, replacement of cigarette by e-cigarette use over a 10-year period yields 6.6 million fewer premature deaths with 86.7 million fewer life years lost in the Optimistic Scenario. Under the Pessimistic Scenario, 1.6 million premature deaths are averted with 20.8 million fewer life years lost 7.” (Levy, D.T. et al. (2017). Potential deaths averted in the USA by replacing cigarettes with e-cigarettes. Tobacco Control, https://tobaccocontrol.bmj.com/content/27/1/18). Better public health outcomes are accomplished by promoting abstinence from combustible smoking. For those who cannot wean from nicotine entirely, switching to less risky delivery modes might be a secondary goal, with an eventual aim of stopping use of the alternative product.” (Palmer et al. 2022, Reappraising Choice in Addiction: Novel Conceptualizations and Treatments for Tobacco Use Disorder Nicotine and Tobacco Research 24(1) https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34270729) When considering how to regulate these products in Brazil, the smokers in Brazil need the government to truly consider the evidence and put in place proportionate and balanced regulations for electronic devices. This will allow them to properly control the importation, promotion, and sale of these products—thereby minimizing unintended use (including youth), while at the same time giving millions of Brazilian smokers who cannot and will not quit smoking cigarettes to have access to products that many governments and research institutions are recognizing have the potential to be less harmful than cigarettes when adequately regulated. Disclosure: Dr. Peter Harper is former Chairman Oncology Guys Kings and Saint Thomass Hospital, Founder Leaders in oncology Care, London and Harm Reduction consultant to PMI"

- "I have seen ANVISA’s report on Regulatory Impact Analysis (AIR) for Electronic Nicotine Delivery Systems (ENDS), and I wanted to take the opportunity to share my perspective on harm reduction and the role it can play in ending the smoking epidemic in Brazil. In Brazil, there are about 25 million smokers (https://www.inca.gov.br/observatorio-da-politica-nacional-de-controle-do-tabaco/dados-e-numeros-prevalencia-tabagismo) so I was surprised to see that in the report ANVISA recommends continuing to ban ENDS. This ultimately promotes cigarette smoking by preventing smokers who cannot or do not want to quit smoking from having access to products that are less harmful than cigarettes and have the potential to help move these smokers away from cigarettes—in other words, “stop smoking”. When I consider the world where these products have been banned, it is clear that banning these products (ENDS)

does not actually prevent these products from entering the market or being used. Instead, these products are available, and their use is not controlled. Without product regulations, by definition, people have uncontrolled access to them. In addition, the quality of these products is also not controlled due to a lack of defined or enforced product standards and, therefore, no oversight. Ensuring proper regulations address these issues (uncontrolled access and poor product quality), allowing smokers to have access to these alternative products which can be less harmful to their health while minimizing the uptake in non-smokers and youth by implementing and enforcing minimum age for purchasing, and ensuring the promotional materials are focus on smokers. In addition to the existing tobacco control measures (preventing smoking initiation and encouraging cessation), giving smokers access to these products can help accelerate smoking declines. This is not a theoretical concept; it is actually being seen in many countries where these products are legally available and regulated, such as the United Kingdom, the European Union, the United States of America, Canada, New Zealand, and Japan. By opting for a regulatory approach, instead of banning these products, they have ensured that there is control over the products that smokers can access instead of cigarettes. These innovative products deliver nicotine, which is a key component of why smokers continue to smoke despite the harmful effects of smoking, but nicotine is not the primary cause of smoking-related disease. When it comes to the harms associated with smoking, they are caused by the toxicants emitted in cigarette smoke when the tobacco is burned; when tobacco is not burned, they emit lower levels of toxicants, including carcinogens, thereby allowing smokers who switch to these products to reduce their exposure to the toxicants in cigarette smoke that are known to cause smoking-related disease. This allows smokers to substitute these new products for their cigarettes, reducing the harm to their bodies and potentially reducing the risk of developing smoking-related diseases. In recent years there have been studies such as the paper from Stokosa et al. (2019), researchers from the American Cancer Society, and now a WHO-affiliated researcher which looked at cigarette sales in Japan between 2014 and 2018 before and after the introduction of heated tobacco products. They modeled several scenarios to understand what, other than the introduction of heated tobacco products (specifically IQOS), could explain the steep decline. In the end, they concluded that “the introduction of IQOS likely reduced cigarette sales in Japan. However, the net population health impact cannot be assessed without resolving several key uncertainties related to the direct harms of IQOS and the precise patterns of both smoking and IQOS use.” (Stoklosa, M., et al, 2019. Effect of IQOS introduction on cigarette sales: evidence of decline and replacement. Tobacco Control, June 2019. https://tobaccocontrol.bmj.com/content/29/4/381). Similar results were

reported by Cummings et al (2020) (cummings K.M., et al. 2020. What Is Accounting for the Rapid Decline in Cigarette Sales in Japan? Int J Environ Res Public Health 17(10) https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7277739/). Although this is good, a reduction in sales of cigarettes does not prove a reduction in smoking prevalence. For harm reduction to be achieved, it is important that access to these new products leads to a reduction in the number of smokers. But the evidentiary basis on the impact of these products on smoking prevalence is growing. There is now real-world evidence emerging from many countries, such as the UK and New Zealand, demonstrating that allowing access to these less harmful cigarette alternatives for smokers has led to a reduction in the prevalence of smoking quicker than is seen in other countries like Australia (which has prohibited alternative products with nicotine). Comparing smoking prevalence in Australia, England, New Zealand, and Japan highlights the impact that making less harmful alternatives can have on smoking rates. Previously Australia, England, and New Zealand have all had robust tobacco control policies compared to Japan. As a result, Australia had the lowest smoking rates of these countries while Japan had the highest. But in recent years, these new alternative products have been introduced in three of these countries (they were banned in Australia until recently). Some countries, like the UK, even encouraged smokers to switch to these products. Now when looking at the smoking rates in these countries, we see that Japan (which has allowed heated tobacco products to be sold in the market since 2014) has the lowest smoking rate, while Australia is now the highest (Data from: National Drug Strategy Household Survey 2019 [Australia—aihw.gov.au]; Adult smoking habits in Great Britain data [England—ons.gov.uk]; National Health and Nutrition Survey [Japan—mhlw.go.jp]; in English https://www.frost.com/news/press-releases/sales-of-conventional-cigarettes-in-japan-reduce-by-34-sincelaunch-of-heated-tobacco-products/;
and the New Zealand Health Survey [New Zealand—www.health.govt.nz]). But it is important to remember that not all electronic devices are the same. There are two main categories of products: e-cigarettes and heated tobacco products. And even within each of these categories, there are many products and considerable variability, such as open e-cigarette systems (products where the consumers can mix their nicotine e-liquids), closed e-cigarette systems (products where contents are pre-mixed and controlled), different approaches to heating and temperature profiles and other ingredients. Regulations must include policies that address the concerns raised for “electronic devices” and the different categories of products. A real concern is “Youth Use” of these products; youth should not be using any nicotine products (including cigarettes). Studies looking at youth initiation and use are emerging. Many studies show a significant amount of e-cigarette use among youth, while at the same time, the data do not support

that youth are initiating with these new products (Li, S 2021. Adolescent Use of and Susceptibility to Heated Tobacco Products. Pediatrics 148(2), https://publications.aap.org/pediatrics/article/ 148/2/e2020049597/179758/Adolescent-Use-of-and-Susceptibility-to-Heated). The majority of use in many countries is more experimental and trial than regular use, which is expected in this age group (Rodu B, https://rodutobaccotruth.blogspot.com/2022/03 /sharp-decline-in-high-school-vaping-as.html). In the UK, where harm reduction has been embraced and e-cigarettes have been on the market with proper regulation for years, we are not seeing a substantial uptake of e-cigarettes in youth (REF) which demonstrates that within the proper regulations, we can (1) make these products accessible to adults who smoke, and (2) keep them out of the hands of youth who should not use these products. Also, there are questions about whether or not these new products can support “cessation”, but this question is not as straightforward as it may sound. The truth is that it depends on what is meant or what we want to achieve with “cessation”. Do we want smokers to quit smoking cigarettes or to quit using all products containing tobacco and nicotine? These are two very different objectives and likely have two very different outcomes. From my perspective—eliminating all tobacco and nicotine consumption is the way forward, but as a doctor treating patients every day, knowing that 64% of patients diagnosed with cancer will not quit smoking, what may be achievable is focusing on eliminating the harms of smoking. For that, we need to introduce and regulate less harmful alternatives for those who cannot or do not want to quit. A study by Levy et al. (2017) modeled replacing cigarettes in the U.S. with e-cigarettes and concluded that “compared with the Status Quo, replacement of cigarette by e-cigarette use over a 10-year period yields 6.6 million fewer premature deaths with 86.7 million fewer life years lost in the Optimistic Scenario. Under the Pessimistic Scenario, 1.6 million premature deaths are averted with 20.8 million fewer life years lost 7.” (Levy, D.T. et al. (2017). Potential deaths averted in the USA by replacing cigarettes with e-cigarettes. Tobacco Control, https://tobaccocontrol.bmj.com/content/27/1/18). Better public health outcomes are accomplished by promoting abstinence from combustible smoking. For those who cannot wean from nicotine entirely, switching to less risky delivery modes might be a secondary goal, with an eventual aim of stopping use of the alternative product.” (Palmer et al. 2022, Reappraising Choice in Addiction: Novel Conceptualizations and Treatments for Tobacco Use Disorder Nicotine and Tobacco Research 24(1) https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34270729) When considering how to regulate these products in Brazil, the smokers in Brazil need the government to truly consider the evidence and put in place proportionate and balanced regulations for electronic devices. This will allow them to properly control the importation,

promotion, and sale of these products—thereby minimizing unintended use (including youth), while at the same time giving millions of Brazilian smokers who cannot and will not quit smoking cigarettes to have access to products that many governments and research institutions are recognizing have the potential to be less harmful than cigarettes when adequately regulated. ” *sic*;

- “I understand the Government of Brazil is in the process of studying how best to treat electronic nicotine delivery systems (ENDS) or non-combustible nicotine alternatives. I respectfully submit my opinion on the ANVISA consultation on the prohibition or regulation of the said products. I am also pleased to endorse a report by highly respected public health advocates for the Government’s consideration” *sic*;
- “I would like to support the Brazilian government to maintain the prohibition on the import, manufacture, sale, distribution, and advertisement of Electronic Smoking Devices (ENDs/ HTPs) with additional non-normative actions as described in ""Alternative 2"" ENDs/HTPs are harmful and addictive. Besides nicotine, ENDs/HTPs contain several harmful ingredients such as ultrafine particles that can be inhaled deep into the lungs, flavorants, volatile organic compounds, heavy metals, and cancer-causing chemicals. There is growing evidence of direct health harm, including increased risk of lung disease, cardiovascular disease and carcinogenesis. Moreover, it has been proved that ENDs/HTPs are a gateway to conventional cigarette smoking and other addictive substances among youth. In addition, there is insufficient evidence that electronic cigarettes are effective aids to promote smoking cessation. On the other hand, there is growing evidence that ENDs/HTPs breed more smokers than they help quit smoking. The number of countries that ban or propose to ban ENDs/HTPs is increasing. Thailand is among those countries. Thailand has prohibited the import, sale, and distribution of electronic cigarettes since 2015. All segments of anti-tobacco groups stand in strong support of Thailand’s current legislation even though there are tremendous pressures from the tobacco industry and pro-ENDs groups. Brazil has banned ENDs/HTPs since 2009 and is a pioneer in a strong regulation to protect the population from the uncertain risks of these new tobacco products. Therefore, the intention of Brazil to strengthen the Resolution No. 46/2009 by adding non-normative actions could provide a best practice to other countries, including Thailand. However, the opposite decision (alternative 3) could bring a negative impact on public health not only in Brazil but globally because the tobacco industry would use this decision to unlock ENDs/HTPs in other countries. I strongly support the Brazilian government to choose the “Alternative 2” to strengthen the ENDs/HTPs ban to protect the population, especially the youth, and maintain strong leadership in prohibiting ENDs/HTPs” *sic*;

- “Inadmissível deixarmos naturalizar o uso de cigarros eletrônicos no nosso país. Nossa juventude e nossa população não merecem essa desgraça. ” *sic*;
- “Inglaterra (Health England) e Canada (Health Canada), dois paises com muitas restrições para os produtos de nicotina, já regularam os vapers. E já tem muito produto entrando de contrabando sem regulamentação e qualidade. Como um pais moderno e aberto, o Brasil precisa regulamentar para dar maior opções para os cidadãos” *sic*;
- “Isso Bom. acho è dificil” *sic*;
- “Isso vai ser uma grande avanço para nosso pais, tanto em economia e também redução de danos para usuários de tabaco ou cigarro convencional, espero que seja legalizado e regulamentado aqui no nosso Brasil” *sic*;
- “Já comprovado por diversos estudos científicos os benefícios do DEFs com relação ao cigarro normal. Então, há de se verificar sim s possiblidade de liberação do consumo e venda de tais itens no pais, de forma regulamentada” *sic*;
- “Já deveria estar regulamentado. A não regulamentação somente favorece ao contrabando e aos produtos de má qualidade, falsificados ou que não pagam impostos. Ou seja, a regulamentação ajuda a reduzir crime, produtos falsificados e até não testados além de favorecer as finanças públicas” *sic*;
- “Já está na hora de assumirmos políticas de redução de dano ao tabagismo. O fumante precisa ter o vaping regulamentado. Foi a única forma que encontrei de continuar administrando doses cada vez menores de nicotina” *sic*;
- “Já estou livre do cigarro há mais de 6 meses usando o vale. Graças a Deus” *sic*;
- “já existem milhões de equipamentos sendo comercializados sem nenhuma regulamentação. Sou a favor de uma regulamentação para a comercialização dos produtos” *sic*;
- “já passou a hora de legalizar o cigarro eletrônico, estamos perdendo milhões em divisas” *sic*;
- “Já temos 2 milhões de consumidores deste produto no mercado ilegal, a não regulamentação é mais prejudicial a saúde do que a regulamentação” *sic*;
- “Legaliza!!!!!!!!” *sic*;
- “Legalize Deis de que parei de fumar o cigarro convencional e comecei a utilizar o vape tenho mais fôlego mais qualidade de vida,ele não deixa cheiro não existe fumante passivo de vape” *sic*;
- “Libera o vape” *sic*;
- “LIBERAÇÃO DA COMERCIALIZAÇÃO JÁ. O produto já é consumido de maneira ilegal e co. fácil acesso. O modelo atual não contribui com arrecadação de impostos e todo o dinheiro acaba ficando fora do Brasil” *sic*;
- “Liberem o cigarro eletrônico” *sic*;
- “Liberem os vaper e pod, cada um faz o que quiser, fuma o que quiser, cigarro eletrônico, liberdade ! ” *sic*;

- “Link do relatório anual sobre vape feito pelo Governo Britânico -> https://www.gov.uk/government/publications/vaping-in-england-evidence-update-february-2021 Link do artigo do Governo Britânico sobre o Vape ser 95% menos danoso que o cigarro -> https://www.theguardian.com/society/2018/dec/28/vaping-is-95-safer-than-smoking-claims-public-health-england” *sic*;
- "Mais uma vez temos a impressão que o Brasil é um país atrasado em diversos fatores. Usuário de VAPE (Cigarro Eletrônico) a 8 anos. Relato: Fumava des dos 15 anos, conheci o vape em 2014 em uma viagem aos EUA (uma vape shop a cada esquina) Desde então NUNCA MAIS fumei um cigarro, paladar, olfato, disposição fí*sic*a, qualidade de vida, sem pigarro, tosse e crises de Bronquite (portador da doença), isso tudo relacionado a mudança do cigarro para o VAPE. Se vocês tivessem o mínimo interesse em regulamentar como o CIGARRO e O ALCOOL o controle da venda para menores, informações do uso para fumantes que querem aderir, cartilhas nas escolas (como vocês colocaram no relatório) seria MUITO mais abrangente! Brasil como sempre dando um passo atrás na saúde PUBLICA, casos de sucesso em relação ao uso de FUMANTES que migraram para o vape em diversos países não deixa de ser INFORMAÇÃO. Problemas respiratórios relacionados ao tabagismo despencaram na Inglaterra e EUA por uso do Cigarro Eletrônico. Espero realmente que toda a mobilização dos usuários de SUCESSO (não pessoas que não tem o mínimo de conhecimento do vício em nicotina) faça valer a voz dos cidadãos que fazem o uso dos dispositivos. Destacando também que no relatório se atribui a culpa do Cigarro eletrônico a doença EVALI e tanto nos EUA e no reino Unido já comprovaram que não tem nenhuma ligação com a doença o uso de cigarro eletrônico com nicotina e sim o uso de Cartuchos de THC do mercado negro nos EUA sendo descartada qualquer ligação com usuários de vape com nicotina! Artigos do Mundo relacionados ao cigarro eletrônico (caso tenham dificuldade com inglês da para utilizar o Google Tradutor) https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4110871/ https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4154473/ https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4481723/ https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0273230016302938?via%3Dihub https://academic.oup.com/ntr/article-abstract/19/2/160/2631650?redirectedFrom=fulltext&login=false https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4940751/ https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1383571816301711?via%3Dihub https://academic.oup.com/ntr/article/22/8/1285/5613490?login=false E vocês podem encontrar mais muitos outros estudos, só ter o mínimo de ética com a verdade! https://www.vaporaqui.net/pesquisas-sobre-o-vaping/” *sic*;
- "Make alternative harm-reduction products available to smokers who do not quit smoking The incidence of smoking-related diseases can be reduced through

alternative smoke-free technologies. Reducing the incidence of these diseases can reduce the financial burden on the health care system" *sic*;

- "Me ajudar na ansiedade" *sic*;
- "me ajudou a largar o cigarro e hoje não fumo nem uso o vaper mais . durante o tempo que usei o vaper minha respiração e disposição melhoraram , ao comparar o exame de pulmão de 2014 quando larguei o cigarro e comecei no vaper com o de 2021 nota-se nitidamente uma recuperação do orgão , inclusive apontando ausÊncia de enfisema , que era apontado antes" *sic*;
- "Me ajudou a parar de fumar 01 carteira de cigarro por dia!!! Hoje uso de 320 Puffs por 12 dias" *sic*;
- "Me chamo Jorge, 43 anos, tabagista por 25 anos. Tentei parar diversas vezes com os metodos convencionais, sem sucesso. Mas sempre sentindo a necessidade de parar, pois sentia os reflexos do tabagismo em minha saúde. Uso vaporizadores de nicotina a 3 anos, sem apoio de nenhum medicamento, em processo de reduçao decrescente dos niveis de nicotina e me sinto outra pessoa. Meu olfato e meu paladar voltaram em aproximadamente 2 meses a partir da troca do cigarro convencional para o eletronico, não senti mais oscilaçoes na minha pressao arterial e minha respiração e fôlego estao muito melhor. Parei inclusive de roncar e nao tenho mais nenhuma sensaçao de chiado no peito. A regulamentação agora é essencial para o orgao regulador fiscalizar a fabricaçao dos líquidos, fixando um limite maximo de nivel de nicotina seguro para comercializaçao e principalmente vetar o uso a menores de 18 ou 21 anos idade, determinando dura penalidade para quem descumprir. Acredito que todos que tiveram exito em parar de fumar e perceberam os beneficios com o uso dos DEFs desejam comprar legalmente, de lojas especializadas,fiscalizadas e seguindo os padrões de segurança do órgão responsavel de nosso país, assim como tem sido feito nos paises em que a iniciativa ja é uma realidade. Sou um exemplo que os DEFs salvam vidas" *sic*;
- "Melhora na vida do ex fumante" *sic*;
- "Meu comentário como cidadã é que todas as preocupações que constam em relatório são legítimas e seguem meus comentários a respeito: - O governo brasileiro e suas autoridades precisam fazer o seu papel, de informar e de proibir a venda a menores. Todavia, muitos indivíduos usarão cigarros eletrônicos, cigarros convencionais, beber álcool ou utilizar de forma imprópria qualquer objeto a sua volta. Dito isso, a regulamentação que protege o adolescente deve ter como insumos a mesma base das normas relacionadas a bebidas alcoólicas. - A saúde do cidadão tem maior risco de ser prejudicada em um ambiente não regulado, pois permite que produtos não certificados e mal manipulados cheguem até eles; - O vape realmente ajuda pessoas a pararem de fumar cigarros e se livrarem de problemas como insuficiência respiratória, úlceras, fadiga, edemas, pigarros, ressecamento da pele. Esses problemas não atingem o usuário

de cigarros eletrônicos. Por fim, verifiquei que foi pontuada em relatório a falta de evidências sobre os danos ou não danos à saúde. Então, segue aqui um estudo muito conhecido com evidências de que o vapor traz 95% menos malefícios que o cigarro queimado: https://www.gov.uk/government/publications/e-cigarettes-an-evidence-update E aqui, o link para as políticas relacionadas a produtos de ""vaping"" ou e-cigarettes na Inglaterra, um país que podemos tomar como referência regulatória no assunto: https://www.gov.uk/government/collections/e-cigarettes-and-vaping-policy-regulation-and-guidance#uk-e-cigarettes-regulation" *sic*;

- "Meu ponto de vista é que deveria ser regulamentado, uma vez que o consumo já existe em larga escala e é possível encontrar cigarros eletrônicos facilmente em todas as cidades brasileira Ao regulamentar, os consumidores passam a encontrar produtos de qualidade e que atendem as exigências legais" *sic*;
- "Meu relato é que o cigarro eletrônico me ajudou a parar de fumar, não fumo cigarro de papel há dois anos, eu foi fumante por 10 anos. Eu consegui reduzir a quantidade de nicotina gradualmente nos líquidos e hoje utilizo a quantidade mais baixa encontrada no mercado 25mg/ml freebase. Minha esposa também conseguiu reduzir bastante o uso de cigarro de papel, ela reduziu de 1.5 masso (30 cigarros) por dia para 1 cigarro por dia com ajuda do cigarro eletronico. Eu particularmente tive uma melhora da minha qualidade de vida, comecei a sentir os cheiros e gostos dos alimentos e minha disposição e energia para exercícios fí*sic*os aumentaram. Sinceramente gostaria que a ANVISA considerasse permitir a compra desses dispositivos pelas universidades (ou grupo de usuários para testes) para que seja possível ter mais dados científicos. Esse relatório parcial está bem inconclusivo, precisamos de mais pesquisas boas no assunto e não especulações. Eu concordo que a liberação pode estimular jovens ao tabagismo, porém tem ajudado muita gente a sair do tabagismo também. E vocês devem considerar que o cigarro eletronico já é uma realidade entre os jovens, qualquer balada você pode encontrar pessoas utilizando. Então seria muito bom se a ANSIVA estimulasse os estudos cientificos sobre o assunto ao invés de ser apenas um juíz sobre o que fazer e o que não" *sic*;
- "Minha colaboração foi enviada pela DIRETA. De forma individual, reitero a importância de se regulamentar os DEF, implementando medidas de controle como as aplicadas ao tabaco. É indiscutível que exista DEF com menor risco à saúde que cigarro convencional. Também é indiscutível que existe uma parcela majoritária de fumantes que vão permanecer utilizando nicotina. A falta de DEF que tenham passado por uma análise quanto ao potencial de redução de danos, ou a falta de clareza de que esses produtos são de risco reduzido, inviabiliza uma política de redução de danos, que pode trazer benefícios socioeconômicos na luta contra a dependência do tabagismo. Ainda colabora com o crescimento do mercado ilegal, que foca os jovens desinformados, que ainda preparam suas

próprias misturas caseiras para usar em DEF de sistema aberto, sendo esse um risco ocorrer um novo episódio como EVALI. Essa minha colaboração é isenta, de quem trabalha com toxicologia e saúde pública e entendo que regulamentar, não significa liberar o uso de forma indiscriminada e sim, estabelecer as regras para que exista produtos registrados, que possibilite estabelecer regras punitivas por exemplo, para venda na entrada de estabelecimentos como casas noturnas os DEF, assim por diante. Manter a proibição aplicando a alternativa 2 da AIR tende a agravar o problema do uso de produtos do mercado paralelo, sem nenhum controle e sem arrecadação de impostos. A Alternativa 3 também é equivocada, por fazer a liberação e não manter as políticas de controle. Dessa forma, se faz necessário uma estratégia intermediária conforme abordado no parecer da DIRETA" *sic*;

- "Minha experiência pessoal: fumei durante dez anos, conheci os cigarros eletrônicos durante uma viagem ao exterior em 2015, e desde então abandonei completamente o cigarro. Senti quase imediatamente efeitos positivos no meu bem-estar e saúde em geral, hoje em dia tenho uma rotina de exercícios regulares (que não conseguia fazer quando fumava), e nenhum problema respiratório. Não tenho mais vontade de fumar cigarros, e sinto que os cigarros eletrônicos tiveram um efeito uniformemente positivos na minha vida. Já havia tentado várias formas de parar de fumar, mas nunca havia conseguido até o cigarro eletrônico me possibilitar a substituição do hábito. Acredito que os eletrônicos como uma alternativa viável para a interrupção do hábito de fumar cigarros é uma ferramenta poderosa para abordar uma questão crítica de saúde pública" *sic*;
- "Minha opinião é a liberação do uso de cigarros eletrônicos, para redução de riscos oriundos da fumaça do cigarro convencional. O uso já está geral e a liberação irá criar formas de controles mais efetivas" *sic*;
- "Minha saúde está muito melhor depois que comecei a usar cigarro eletrônico. Deixei de fumar há alguns meses e já sinto bastante a melhora na minha qualidade de vida. Tentei por muitos anos deixar de fumar usando metodos tradicionais como adesivos e medicamentos, sem sucesso. Pessoas próximas a mim, que não conseguiram parar com o tabagismo, acharam no cigarro eletrônico uma saída para deixar de fumar. A regulamentação do uso do cigarro eletrônico visa a redução de danos relacionados ao tabagismo. Eu, como fumante por 30 anos, agradeço por ter sido apresentado ao cigarro eletrônico. Depois de muita pesquisa e estudo sobre o assunto, dou o meu testemunho favorável à sua regulamentação" *sic*;
- "Muito bom o relatório cheio de informações válidas e referências muito sólidas. Quanto a sugestão da segunda alternativa, me faz pensar o quanto estamos aplicando esforços na direção errada. Historicamente podemos evidenciar que a proibição nunca foi a melhor alternativa, pois temos exemplos de sobra de

infratores em vários temas no qual a lei é desafiada a todo momento e o gasto com a conscientização se torna maior do que com a liberação controlada. Pensando nos impactos, a comercialização e o consumo deste produto não causa um impacto tão relevante quanto a utilização de bebida alcoólica, a compra de armas sem liberação, desvios de verbas públicas (que é um câncer deste país), e ainda mais que a proibição só fortalece uma economia, a do Paraguai. A liberação com regulação e conscientização sempre será o caminho, pois cabe a cada cidadão o poder de escolha de como quer viver e o que quer utilizar, até por que a escolha da proibição com campanhas educativas não vai estancar o problema e tão pouco vai diminuir as vendas do mesmo e veremos este mercado crescer de forma ilegal sem arrecadar R$0,01 centavo se quer. Quero agradecer aqui a oportunidade de expressar minha opinião" *sic*;

- "Não a proibição dos Pods ! " *sic*;
- "Não Concordo com a Legalização da Comercialização de Cigarros Electrónicos no Brasil" *sic*;
- "Não concordo, necessita de estudos aprofundados no Brasil e não dados de outros países, será mais um vício legalizado" *sic*;
- "Não faz sentido manter a proibição de um produto que está sendo amplamente consumindo sem fiscalização. Isso é muito mais nocivo a sociedade do que regulamentar e comunicar de forma massiva os possíveis danos que o produto pode causar. Sem contar que nesse momento não estamos gerando lucro, nem impostos para o nosso país deixando o dinheiro rodar de forma ilegal" *sic*;
- "Não há como a regulamentação ser ruim. Já vimos diversas pesquisas que mostram que em países com o VAPE regulamentado, o risco à saúde é até 95% menor que o tradicional cigarro (combustão). Percebemos também que o produto contrabandeado/ilegal entra em nosso país, sem contribuir com impostos ou passar por rigoroso critério que esta instituição realiza para proteger os usuários que residem no país. Em resumo, sou a favor da regulamentação e liberação dos VAPES no Brasil por: - Ajudar a combater o comércio ilegal - Regulamentar um produto que já possui um grande número de usuários no Brasil, dando a opção de produto mais segura que produtos ilegais - Começar a arrecadar impostos para o Estado Brasileiro, sendo uma fonte de receita ao Estado e enfraquecendo o comércio ilegal - Liberar um produto que pode reduzir riscos à saúde do cidadão brasileiro em comparação com produtos à base de combustão" *sic*;
- "Não sou usuário de "DEF" ou "VAPES - veipes", mas convivo com pessoas que possuem vício em nicotina e eram usuários dos tradicionais cigarros. Cigarros esses, já conhecido dos seus malefícios, riscos e doenças diagnosticadas por tanto tempo no Brasil e pelo mundo. Apenas gostaria de contribuir de maneira a propor que uso dos "DEF" seja permitido no Brasil para que a opção ao uso do cigarro convencional, seja menos "fedida", asquerosa e tão amplamente

divulgada pelos meios de comunicação durante anos a fio. O uso dos vapes podem trazer riscos? acredito que sim. O uso dos vapes é mais prejudicial que o uso de cigarro convencional? Acredito que não. Ainda assim, convivo de maneira benéfica com os usuários de vape, já que ao menos o odor não nos afujenta" *sic*;

- "Não vejo nenhum tipo de problema nos cigarros eletrônicos, tenho 27 anos. Fumei por 6 anos cigarros convencionais na qual me prejudicava em muitos fatores ate que então conheci os cigarros eletrônicos e fiz a troca do cigarro pelo vape. Conforme fui mudando meu habito fui também reduzindo gradativamente a nicotina até não precisar mais utiliza-lo e livre do problema que pra mim foi gigante que era o cigarro. Além de me trazer benefícios como meu paladar novamente, não ficar mais com mau cheiro, fez com que minha vida melhora-se absurdamente! Sou completamente a favor da regulamentação pra que assim todas pessoas que realmente precisem façam a troca. Sem duvidas o cigarro é bem pior que o cigarro eletrônico. Necessia ser regulamentado com.urgência, pois reduz danoa e o tabagismo" *sic*;
- "Nicotine is harmful in cigarettes largely because it is combined with other damaging chemicals such as tar and arsenic, and as a highly addictive substance getting hooked on nicotine is one of the prime reasons why people become dependent on cigarettes. Electronic cigarettes and Nicotine Replacement Therapy (gum, lozenges, and patches) contain nicotine but don't contain the harmful substances found in cigarettes. https://www.rsph.org.uk/about-us/news/nicotine--no-more-harmful-to-health-than-caffeine-.html#:%7E:text=RSPH%20is%20calling%20for%20public,by%20itself%20is%20fairly%20harmless" *sic*;
- "No Brasil existem hoje mais de 2 milhões de consumidores de vaporizados e/ou produtos de tabaco aquecido. Tais consumidores adquirem seus produtos através do comércio ilegal facilmente encontrado em qualquer estabelecimento comercial, shopping center ou pequenas vendas. Referida venda se dá hoje sem regulamentação adequada, sem fiscalização necessária e por muitas vezes através de produtos de qualidade duvidosa. A ANVISA como órgão regulamentador deve - em prol da sociedade -regulamentar, taxar e fazer cumprir as regras para com referidos produtos, atendendo assim seu papel de agência reguladora da saúde e bem estar da população Brasileira" *sic*;
- "No meu caso particularmente, quero deixar registrado aqui que fumei cigarro normal, a combustão por 30 anos, ultimamente já estava fumando 2 carteiras por dia, conheci o vape e consegui parar com o cigarro normal. Já fazem 9 meses" *sic*;
- "No relatório fala ""das substâncias que causam mal a longo prazo..."" e isso não deveria ser um argumento válido, visto que tanto o cigarro analógico quanto o álcool causam danos bem piores e quanto a esses têm muitos artigos científicos e estudos que comprovam tal afirmação. Eu, Guilherme A. Silva, fui fumante

ativo do cigarro convencional por 5 anos. Neste tempo meu paladar é olfato foram afetados, sem contar o mal cheiro que o cigarro deixava nas mãos e nas roupas. Conheci o cigarro eletrônico e decidi fazer a transição depois de buscar informações em alguns sites de outros países e descobrir que no Reino Unido os dispositivos são vendidos em hospitais como uma forma de combater o tabagismo. Logo no começo da transição percebi melhorias significativa para mim em meu olfato e paladar, além de perceber que meu fôlego para fazer uma corrida simples estava bem melhor. Faço uso de cigarro eletrônico a 3 anos, se comparado a quantidade que eu fumava de cigarros hoje eu fumar ia 2 cigarros por dia, graças ao cigarro eletrônico. Minha qualidade de vida mudou de forma muito significativa desde que aderi o cigarro eletrônico" *sic*;

- "Nos dias de hoje o cigarro eletrônico já é uma realidade no país e o consumo já é feito de forma regular por um número significativo de pessoas. Dessa forma, a não regulamentação para produção e venda no país, só contribui para a entrada ilegal, não pagamento de impostos e exposição da população a produtos sem nenhuma regulamentação com substâncias que muitas vezes não se sabe a procedência. Regulamentar é a forma mais eficaz de controle do produto a ser comercializado" *sic*;
- "Nós que representamos um setor que tem contato constante e presencial com a realidade do mercado e proximidade com o consumidor, temos a convicção que outro caminho não há se não o de regulamentar e aprovar a comercialização legal dos dispositivos. O uso dos mesmos já se generalizou e estamos vendo a bandidagem atuando com liberdade, altas margens, sem pagar impostos e vendendo produtos com qualidade desconhecida. Erram os que acreditam que a solução está em não aprovar o produto. Estamos vivendo mais uma situação em que preferimos ficar longe da governança de lidar com o desafio, achando que ao fecharmos os olhos para a realidade podemos construir um mundo melhor, mais saudável. Infantil e irresponsável, a nosso ver, a posição dos que acreditam neste faz de conta" *sic*;
- "O Relatório Parcial de AIR sobre os Dispositivos Eletrônicos para Fumar (DEF), é um absurdo da forma como foi apresentado. Este não apresenta dados científicos que suportam as posições colocadas pela equipe técnica da GGTAB. Transcritos de reuniões da organização mundial da saúde não podem ser utilizadas como embasamento científico de causalidade. sendo que o presente relatório tenta associar impactos à saude dos consumidores frente a utilização dos Dispositivos Eletrônicos para Fumar. Ademais, há ampla bibliografia internacional que suporta a redução de emissão de HPHC (compostos nocivos e potencialmente nocivos) em relação ao cigarro convencional. Adicionalmente, as indicações de adesão do publico a estes novos produtos foi realizada com base em dados de países que permitem a livre veiculação de propaganda destes produtos. Dessa maneira, fica seriamente prejudicada uma eventual

comparação com um cenário brasileiro, onde a propaganda é proibida. Diante do apresentado, não considero este relatório como válido, uma vez que apresenta graves vícios de de narrativa. e demonstra que interesses pessoais da comissão técnica se sobrepoem ao rigor cientifico necessário para se tratar de um tema tão importante para a sociedade brasileira." O “Relatório Parcial de Análise de Impacto Regulatório Dispositivos Eletrônicos para Fumar” não apresenta embasamento de cunho cientifico e tecnológico os quais demonstram e comprovam os teores de substâncias nocivas encontradas nos diferentes e principais produtos de tabaco comercializados atualmente: cigarros eletrônicos com refis Líquidos, cigarro convencional e dispositivos eletrônicos de tabaco aquecido. A falta de dados e argumentação cientificas demonstradas no relatório representam um risco para a população adulta fumante, já que uma vez que o orgão que deve regulamentar e buscar por opções menos nocivas (devido ao avanço da tecnogia empregada em novos produtos), não está avaliando e considerando o po*sic*ionamento de órgãos internacionais como o FDA que já sancionam produtos de risco reduzido, como o dispositivos eletrônicos de tabaco aquecido, que demostrou através de estudos serem 90 % menos tóxicos que produtos convecionais. A busca por novas tecnologias menos nocivas, como dispositivos eletrônicos de tabaco aquecido, devem ser avaliadas separadamente dos produtos convencionais e cigarros eletrônicos com refis Líquido, uma vez que se tornam uma opção para os fumantes que desejam melhorar sua qualidade de vida, tendo em vista que, o aerossol de cigarro aquecido exibe citotoxicidade reduzida em comparação com a fumaça de cigarros convencionais. Algumas referências podem ser citadas e avaliadas para melhor compreender os teores de produtos químicos encontrados nestes diferentes tipos de produtos de tabaco, bem como, a validação da alegação de que dispositivos eletrônicos de tabaco aquecido exporiam a população a menos riscos e danos à saúde. De acordo com algumas referências, como Caruso, M. et al., Russ, K. et al. e Suarez, I et al. muitas substâncias tóxicas encontradas na fumaça do cigarro convencional não são detectadas em aerossol de tabaco aquecido, para compostos derivados de carbonilas, por exemplo, a concentração é 67% menor, já para hidrocarbonetos a concentração é menor que 90%. Proibir e impedir que adultos fumantes sejam impossibilitados de melhorar seu estilo de vida e ter acesso a um produto de risco reduzido é negligência e deve ser tratado com prudência e com base em estudos cientificos internacionais, parecer de orgãos e governos internacionais que já reconheceram a validade destes estudos. Caruso, M. et al. Electronic nicotine delivery systems exhibit reduced bronchial epithelial cells toxicity compared to cigarette: the Replica Project, Scientific Reports (2021) https://doi.org/10.1038/s41598-021-03310-y Russ, K. et al. Chemical Composition andIn VitroToxicity Profileof a Pod-Based E-Cigarette Aerosol Comparedto Cigarette Smoke, Vitro Technology (2020)

https://doi.org/10.1089/aivt.2019.0015 Suarez, I et al. In Vitro Systems Toxicology Assessment of a Candidate Modified Risk Tobacco Product Shows Reduced Toxicity Compared to That of a Conventional Cigarette, Chemical Research in Toxicology (2016) https://doi.org/10.1021/acs.chemrestox.5b00321" *sic*;

- "O AIR não considerou nenhuma pesquisa feita fora do brasil nos paises que regulamentaram e permitiram o uso do vape? porque não foram apresentados os dados referentes a esses paises na AIR? porque a AIR citou o caso do evali? mesmo o CDC ja o tendo descartado a causa da mesma não teve relação com os aparelhos de nicotina? " *sic*;
- "O Brasil é um páis arcáicois em todo o nível de pensamento, Europa, EUA, Reino Unido e tantos outros países já liberaram os cigarros eletrônicos" *sic*;
- "O cigarro eletrônico é muito melhor que tabaco na mão dos outros, cigarro comum é uma *, incomoda os outros, os eletrônicos são muito mais sensionais, muito menos desagradáveis a todos, chega até ser agradável para muitos. " *sic*;
- "O Cigarro Eletronico é seguro depois de 16 anos usando cigarro comum hoje após 3 anos de usando o dispositivo eletrônico minha saúde melhorou bastante" *sic*;
- "O cigarro eletrônico é utilizado e regulamentado em paises como Inglaterra (que é o pais mais avançado na regulamentação e utllização do cigarro eletronoco), Estados Unidos, Canadá, Nova Zelândia, Japão, Portugal entre outros. Infelizmente o Brasil continua a adotar uma politica de negação e preconceito em relação a alternativas viaveis para redução do tabagismo tradicional e de seu males. Certamente que algumas opinioes são bastante tendenciosas e com conhecimento superficial sobre o estudo do cigarro eletronico tradcional, e não o THC, que foi um dos maiores, senao o maior causador do Evali. Infelizmente, a midia desinformada e profissionais de saude também desinformados contribuem para cada vez mais nos destanciarmos de uma solução viável para os que querem deixar o cigarro tradicional e utilizar uma forma menos prejucial, entao, 95% menos prejucial. O que vcs precisam fazer é abrir a sua visão, visitar paises como a Inglaterra, e se basearem no modelo que foi aprovado lá e tentar implantar aqui no Brasil. O cigarro eletronico tem o caráter de reduzir os riscos do tabagismo para pessoas que ja são fumantes, nao aos jovens que compram por mero divertimento e prazer de ter o dispositivo, mas não temos como controlar isso infelizmente de forma efetiva. Mas regulamentando já seria um bom sinal e uma forma de o pais finalmente começar a ter atitudes de um pais de primeiro mundo, um pais moderno e que deseja o melhor para o seus cidadãos e deixar a decisão por nossa conta, que somos os maiores interessados. Não vou entrar no vies politico, mas o que é melhor para o cidadão? Mitigar o risco do cigarro com 95% menos maleficios, ou continuar fumando e morrendo de cancer e outras doenças? Temos tempo para

roubar descaradamente através de artimanhas politicas e sermos envolvidos em escandalos diarios de corrupção, figurando nos meios de comunicação, mas não temos capacidade de deixar que nos cidadãos que pagam imposto, decidam qual o destino que queiram tomar em relação ao cigarro eletronico. Sou a favor da liberação do cigarro eletronico, da venda e comercialização, mas com controle saudável" *sic*;

- "O cigarro eletrônico foi a única forma que contribuiu totalmente para que eu parasse de fumar, pois fui consumidor do tabagismo.por 25 anos e o uso do cigarro eletrônico foi a única forma de largar o vício. Então entendo que o uso regulamentado e controlado é a melhor solução para todos" *sic*;
- "O cigarro eletrônico foi a única opção que realmente me fez parar de fumar. Após 7 tentativas 3 com medicamentos como bupropiona champix e adesivos. Que não funcionam como se experava. A bupropiona desencadeou uma crise de pânico, o champix cortava o efeito da nicotina não a vontade de consumir. Os adesivos até residuasiam a necessidade da nicotina porém muito pouco incluse em situações de estresse. Além de causar irritação e alergia na pele. Hoje estou a 3 anos e 3 meses sem fumar um único cigarro. Meu consumo de líquidos para o cigarro eletrônico vem diminuindo devagar mas sempre no mesmo ritmo a quantidade de nicotina usada em um dia é quase 10% do que usava no cigarro de tabaco. Acredito que até o fim desse ano conciga chegar a metade do consumo atual. Isso sem fazer esforço é algo natural você vai diminuindo sem perceber. Meus exames de sangue mostram no primeiro mês melhoras no colesterol e volume corpusculat médio vcm para níveis normais e as células inativas pelo monóxido de carbono muito baixas. Compreendo a preocupação sobre o cigarro eletrônico mas sou testemunha ocular dos benefícios que me trazem. Vape é para fumantes e só para mais ninguém! " *sic*;
- "O cigarro eletrônico ja ajudou muitos de meus amigos a parar de fumar por indicação minha" *sic*;
- "O cigarro eletrônico já é uma realidade no Brasil, tanto no consumo como na venda dos dispositivos em locais públicos e de fácil acesso, como tabacarias, lojas de conveniência, bancas de jornal e sites na internet. A falta de regulamentação me coloca em risco como consumidor, pois não sei exatamente o que estou consumindo e não tenho garantia que o cigarro eletrônico comprado ilegalmente possui as especificações que ele se propõe. Ainda sobre a importância da regulamentação, o cigarro eletrônico, no meu caso, foi a forma que encontrei de reduzir o meu consumo de cigarro tradicional, reduzindo meus riscos no consumo e melhorando minha qualidade de vida" *sic*;
- "o cigarro eletronico já esta sendo regularizado em todo o mundo, criminalizar o uso e a distribuição, não é só uma afronta a liberdade do Brasileiro como também um tremendo retrocesso ao Brasil, pois com a regularização além de aumentar o ganho com impostos iria diminuir os gastos com SUS" *sic*;

- “O cigarro eletrônico me ajudou a parar de fumar cigarros de papel, e o mais importante, ele tem me ajudado muito na ansiedade” *sic*;
- “O cigarro eletrônico proporciona uma possibilidade de parar de fumar sem ter crise de abstinência e com cerca de 95% menos potencial de dano. Sou a favor da regulamentação do produto no Brasil, uma vez que parei de fumar utilizando e ocorreram melhoras significativas no meu condicionamento fís*ic*o, sono, disposição, respiração etc” *sic*;
- “O cigarro eletrônico tem um custo benefício muito maior que qualquer tratamento anti tabagista. É um absurdo o Brasil se manter cego aos estudos internacionais e não fazer esforço algum para promover estudos sérios sobre o assunto” *sic*;
- “O cigarro eletronico traz 95% menos riscos a saude” *sic*;
- “O consumo e venda dos Dispositivos Eletrônicos para Fumar devem ser regularizados no Brasil, eles salvaram a minha vida e podem salvar a de outros fumantes também. Comecei a fumar cigarros tradicionais quando tinha 13 anos, influenciado por amigos e para me socializar, infelizmente eu acabei caindo em uma armadilha, carreguei esse vicio por 11 anos da minha vida, tentei me livrar diversas vezes mas todas sem sucesso. O cigarro me trouxe diversos problemas, sentia pontadas no peito, meus dentes eram amarelados, meus dedos eram amarelados, sentia falta de ar e essa falta de ar me excluiu de diversas atividades que eram comuns para pessoas da minha idade. Quando completei 24 anos eu já estava conformado que iria ser um fumante para o resto da vida e isso me deixava muito triste, foi quando eu li uma matéria no OUL que o Departamento de Saúde Pública da Inglaterra tinha publicado um estudo sobre os benefícios dos cigarros eletrônicos na substituição dos cigarros convencionais, depois de muitos estudos e pesquisas resolvi tentar, foi difícil encontrar uma loja confiável, mas finalmente eu comprei o meu primeiro cigarro eletrônico. Após dois dias de uso eu estava livre do cigarro, aquilo era incrível, usando um líquido ""freebase"" de 3mg/ml de nicotina, que é a concentração de nicotina mais baixa encontrada nos líquidos eu já não sentia a menor vontade de fumar um cigarro, pelo contrario eu criei repulsa ao cigarro, após uma semana de uso as pontadas no peito sumiram, a comida agora tinha sabor, após 2 meses eu não ficava ofegante por subir uma escada e hoje já fazem 11 meses que eu não coloco um cigarro na boca. Esse debate deve ser levado de forma seria e sem demagogia, a minha historia é mais uma de milhares, os cigarros eletrônicos diminuem os danos do tabagismo e é muito eficaz na substituição do cigarro convencional, espero que eu tenha colaborado com o debate e fico a disposição para qualquer estudo futuro sobre os efeitos do cigarro eletrônico no corpo humano” *sic*;
- “O correto ao meu ver seria permitir a venda, importação e fabricação dos DEF's em território nacional, com total fiscalização para que não hajam DEF's falsificados. Vemos hoje uma quantidade inenarrável de produtos falsificados

que entram no Brasil ilegalmente e são vendidos em portas de baladas e barzinhos para jovens que não procuram entender como funcionam os dispositivos, os POD's são os mais comuns e tem uma facilidade absurda no uso. Sendo bem parecidos com os cigarros convencionais por conter alto teor de nicotina. A falta de conhecimento dos jovens aliada a composição de dispositivos falsificados podem aumentar os riscos de doenças nesses equipamentos que são para redução de danos e são administrados no tratamento ao tabagismo na Europa hoje em dia. Abaixo um trecho retirado do artigo britânico: Cigarros eletrônicos (vapes) Os cigarros eletrônicos são o auxílio para parar de fumar mais comumente usado entre os fumantes na Inglaterra e há evidências crescentes de sua eficácia. Uma revisão atualizada da Cochrane publicada em 2021 descobriu que os cigarros eletrônicos contendo nicotina são cerca de duas vezes mais eficazes no apoio aos fumantes para parar de fumar do que os NRTs , como adesivos e chicletes. Os cigarros eletrônicos não são licenciados como medicamentos no Reino Unido , mas são rigidamente regulamentados quanto à segurança e qualidade. A maioria dos produtos químicos venenosos contidos na fumaça do tabaco, incluindo alcatrão e monóxido de carbono, não está no vapor do cigarro eletrônico. Os produtos químicos que estão no vapor do cigarro eletrônico estão em níveis muito mais baixos do que na fumaça do tabaco. As principais organizações de saúde e saúde pública, incluindo o Royal College of General Practitioners (RCGP), British Medical Association (BMA), Cancer Research UK e as Academias Nacionais de Ciências, Engenharia e Medicina dos EUA, concordam que, embora os cigarros eletrônicos não sejam isentos de riscos, eles são muito menos prejudiciais do que os cigarros. A diretriz do National Institute for Health and Care Excellence (NICE) Tabaco: prevenção do consumo, promoção do abandono e tratamento da dependência (NG209) inclui recomendações sobre os conselhos que os profissionais de saúde e cuidados devem fornecer aos fumantes sobre o uso de cigarros eletrônicos para parar de fumar" *sic*;

- "O DEF me ajudou a parar de fumar o cigarro tradicional" *sic*;
- "O eletrônico, vape esta me ajudando e me ajuda muito, a uma alternativa do cigarro de combustão, que ja larguei e so estou no eletrônico" *sic*;
- "O fato dos jovens estarem começando o habito de fumar cada vez mais cedo não se da exclusivamente ao uso dos cigarros eletronicos, pois bem antes da popularização destes dispositivos o indice de jovens fumante ja era bem grande. O uso de cigarros eletronicos deveria ser proibida a venda somente para menores de 18 anos, pois levando em consideração os adultos fumantes de cigarro convencional (eu) os dispositivos eletronicos auxiliam na busca por uma qualidade de vida melhor pois tem sua redução de danos em comparação aos cigarros comprovada" *sic*;

- “O Fórum Intersetorial para Combate às DCNTs no Brasil (FórumDCNTs), iniciativa inter e multi setorial e multi stakeholder, fundada em 2017, através da parceria entre as principais instituições não governamentais, empresas da área da saúde, universidades, órgãos do governo, e multilaterais a fim de identificar prioridades sobre as diferentes doenças crônicas não transmissíveis (DCNTs) e seus fatores de risco, assim como facilitar colaborações para a implementação, sustentabilidade e escala de estratégias custo-efetivas e políticas de saúde para enfrentá-las, vem respeitosamente contribuir com esta consulta, conforme abaixo. Nossa contribuição está relacionada com os dados alarmantes das mortes por doenças cardiovasculares no Brasil e nossos esforços para o combate às suas principais causas. A preocupação com os índices de tabagismo no Brasil deve ser constante, uma vez que é uma das principais causas diretas e indiretas de mortes por doenças cardiovasculares, respiratórias e neoplasias. A redução do consumo de tabaco/nicotina é fator preponderante para evitar a sobrecarga no sistema de saúde e qualidade de vida da população brasileira e as políticas públicas de décadas vêm se mostrando efetivas. Considerando o aumento preocupante da experimentação do tabaco e dispositivos eletrônicos entre jovens durante a pandemia (COVITEL, 2022), mostra uma fragilidade do sistema. Mesmo com estes dispositivos não sendo aprovados pela ANVISA, o acesso ao marketing internacional, principalmente do público jovem, é fato e precisa de maior atenção. Considerando ainda que os dispositivos eletrônicos para fumar (DEF), além de serem prejudiciais à saúde como apontado no relatório da OPAS, com sólida base científica, torna o hábito de fumar como comum e não como uma doença. Considerando que a função da ANVISA é a de proteger a saúde dos brasileiros. Eu, Patrícia Vieira de Luca, membro da Comissão Organizadora do FórumDCNTs, tratando-se de um po*sic*ionamento que é compartilhado/endossado pelo FórumDCNTs, vimos apoiar o Relatório Parcial de Análise de Impacto Regulatório Dispositivos Eletrônicos para Fumar da ANVISA sugerindo a alternativa de número 2: “Manutenção das proibições estabelecidas pela RDC nº 46/2009, com o aprimoramento do instrumento normativo e a implementação de ações adicionais não normativas, tais como: a realização de campanhas educativas, em especial para jovens e adolescentes; a inserção de informações sobre os riscos dos DEF no site da Anvisa e na grade curricular das escolas, para a conscientização de crianças e adolescentes; a melhoria na fiscalização em ambiente digital, fronteiras e pontos de venda, com uma maior interação com o Sistema Nacional de Vigilância Sanitária e Órgãos como a Receita Federal, Polícias Federal e Rodoviária Federal, Ministério Público, dentre outros.” Como subsídio para que se evite as consequências nefastas do uso de tabaco/nicotina por qualquer dispositivo eletrônico e que nossa população seja conscientizada da importância de se viver em ambientes livres de tabaco. Ficamos à disposição. https://www.forumdcnts.org/ Referência a ser

adicionada: COVITEL – Inquérito Telefônico de Fatores de Risco para Doenças Crônicas não Transmissíveis em Tempos de Pandemia. Acesso em 08/06/2022: https://www.vitalstrategies.org/wp-content/uploads/Covitel-Inque%CC%81rito-Telefo%CC%82nico-de-Fatores-de-Risco-para-Doenc%CC%A7as-Cro%CC%82nicas-na%CC%83o-Transmissi%CC%81veis-em-Tempos-de-Pandemia.pdf" *sic*;

- "O importante nesse processo todo é que o Cigarro eletrônico já é disponibilizado no Brasil através do meio ilegal. Financiando o tráfico de drogas, a criminalidade e afins. Sem falar que as pessoas estão fumando um produto que não há a tal da regulamentação que a Anvisa pede. É uma grande contradição da Anvisa permitir que as pessoas fumem produtos que ninguém conhece a composição proibindo os produtos que têm pesquisa e avanço tecnológico, além de gerar empregos e impostos para o Brasil" *sic*;
- "O Instituto Oncoguia, após tomar ciência do Relatório Parcial de Análise de Impacto Regulatório sobre os Dispositivos Eletrônicos para Fumar, contido na Tomada Pública de Subsídios n° 6/22 promovida pela Anvisa , vem APOIAR a recomendação feita pela área técnica deste órgão, qual seja: ""a manutenção da RDC 46/2009, com o aprimoramento do instrumento normativo e a implementação de ações adicionais não normativas, tais como: * a realização de campanhas educativas, em especial para jovens e adolescentes; * a inserção de informações sobre os riscos dos DEF no site da Anvisa e na grade curricular das escolas, para a conscientização de crianças e adolescentes; * a melhoria na fiscalização em ambiente digital, fronteiras e pontos de venda, com uma maior interação com o Sistema Nacional de Vigilância Sanitária e Órgãos como a Receita Federal, Polícias Federal e Rodoviária Federal, Ministério Público"". O Oncoguia considera a manutenção da normativa com a implementação das atividades supracitadas, ações imprescindíveis para a melhoria da Saúde Pública e contenção dos efeitos nocivos do cigarro, e neste contexto, do cigarro eletrônico, no país, sendo que, no escopo da oncologia, o tabagismo é responsável por diversos tipos de cânceres, além de várias outras Doenças Crônicas Não Transmissíveis, que são potencialmente evitáveis pelo abstenção do ato de fumar. Atualmente, os custos negativos advindos do ato de fumar é sem sombra de dúvidas um dos maiores desafios enfrentados pelos Sistemas de Saúde, seja ele público ou privado, e, igualmente, é um fator determinante importantíssimo a ser considerado quando falamos em desenvolvimento e estruturação da saúde de uma população e em relação aos impactos econômicos e sociais de uma nação" *sic*;
- "O mercado de vapes no Brasil já está funcionando a todo vapor, de forma não regulamentada, por pequenos vendedores que fomentam esse comércio. O Governo brasileiro está deixando de arrecadar impostos não regulamentando de

forma rápida o mercado e habilitando empresas sérias a participarem desse mercado" *sic*;

- "O meu comentário seria que a proibição não é a saída para nada, principalmente, uma substância que já está sendo consumida em todo o mundo, todos já conhecem os cigarros eletrônicos. Em pleno século XXI, era da internet entre outras diversas avoluções da sociedade, proibir determinadas consumos é andar em contramão a própria sociedade. Por outro lado, temos os contrabadistas que só lucra com esses produtos falsificados e prejudica ainda mais a saúde de consumidor que queira diminuir a nicotina, mas sem largar tão rápido o hábito de fumar. O processo correto é legalizar e regulamentar a venda destes produtos. Tenho um parente bem próximo que consome o tabaco convencional (cigarros) há muitos anos e já tentou de diversas formas de parar, com adesivos, chicletes, deixar o cigarro entre os dedos mais não ascender, ou seja, todas as formas disponíveis. Essa talvez seria uma solução para ele conseguir moderar o uso de nicotina. evitar a combustão, entre outros maleficios presente no cigarro convencional e não nos cigarros eletrônicos. Vamos Brasil... " *sic*;
- "O Objetivo geral do Relatório Parcial de AIR é, conforme página 6 ""Proteger a população dos riscos e agravos associados ao uso dos Dispositivos Eletrônicos para Fumar (DEF)"". Meu comentário é: como a não regulamentação protege a população destes riscos? Se regulamentado a ANVISA terá visibilidade em relação aos ingredientes dos produtos que são comercializados de forma legal. Hoje com o mercado não regulamentado já temos mais de 2 milhões de consumidores que crescem a cada ano e estão consumido produtos que não se sabe a procedência e seus ingredientes. O que se sabe sim, é que isso ajuda o crime. Proibir não protege em nada a população" *sic*;
- "O país precisa evoluir aprovando e regulamentar os dispositivos eletrônicos para que pessoas como eu possam se beneficiar com a menor emissão de substâncias tóxicas quando comparados a um cigarro" *sic*;
- "O pod/vape deve sim ser legalizado pois tem baixo nível de nicotina, e jovens podem sim usar mas com moderação pois tudo em excesso faz mal.. " *sic*;
- "O Programa Nacional de Controle do Tabaco (PNCT), coordenado pelo INCA, é composto por uma rede que possui representação dos 26 estados e Distrito Federal; estando presente, na maioria dos municípios brasileiros. Devido a sua grande capilaridade e articulação nacional, tal contribuição, anexada a este documento, visa dar voz a todos os coordenadores estaduais do PNCT, esclarecendo e ressaltando a manutenção da proibição da comercialização, venda e propaganda destes produtos eletrônicos que poderão ter um impacto extremamanete negativo em toda a política exitosa de controle do tabaco no País. Somos assim favoráveis a alternativa 2, descrita no relatório, que mantem a proibição deste produtos em território nacional e alarga as medidas de

advertencia à população com a criação de campanhas nacionais para sensibilização sobre os malefícios destes produtos" *sic*;

- "O relatório aborda em sua maioria o uso de dispositivos de tabaco aquecido, que na verdade são menos utilizados no Brasil, acredito que o relatório deveria ser baseado nós dispositivos em evidência no Brasil que são mais vendidos por aqui, como vapes e pods que funcionam à base de e-liquido. Outro ponto é que é líquido, vapes e pods não tem nada a ver com tabaco, já que não possuem tabaco em sua composição. Logo todos os argumentos sobre indústria tabagista não fazem o menor sentido quando se fala de vapes e e-liquido. Portanto, ao invés de usar o termo DEF e generalizar todos esses produtos como se fossem uma coisa só é extremamente errado, o correto seria tratar cada classe de aparelho como algo diferente, já que tabaco aquecido é uma coisa e vape é outra" *sic*;
- "O relatório apresenta bom conteúdo porém não apresenta amostras de pessoas que se livraram do cigarro como eu. Há quatro anos utilizo o cigarro eletrônico como forma de me livrar do cigarro convencional (aprovado para venda). Minha saúde está ótima e realizo exames periodicamente. A regulamentação do adequada irá possibilitar que, pessoas como eu, também tenham acesso seguro e com informações corretas quanto ao método de largar o tabagismo" *sic*;
- "O relatório é muito bem elaborado, mas está contra a tendencia mundial, da grande maioria dos países, de permitir o uso dos DEF, como Canada, Estados Unidos e a maioria dos países da União Européia, onde se reconhece um menor risco deste tipo de produto. Portanto, a alternativa 2, recomendada, a meu ver, não é a mais adequada. O melhor neste caso, seria liberar a comercialização, importação e produção destes dispositivos, com uma regulamentação adequada, a exemplo do que já existe para cigarros" *sic*;
- "O Relatório Parcial de AIR está muito completo, tendo citado estudos e po*sic*ionamentos confiáveis de pesquisadores e entidades de saúde brasileiras e internacionais" *sic*;
- "O Relatório Parcial de AIR evidencia diversos fatores que justificam a não comercialização de DEFs no Brasil, considerando os riscos associados ao aumento de fumantes entre jovens e adolescentes, além de não apresentar os riscos de toxicidade associados a estes dispositivos de maneira clara. Com isso, acredito que antes de sua proibição, testes e mais estudos devem ser realizados, além de analisar a possibilidade de adequação de normas de comercialização deste produto no país considerando todas as questões propostas, pois sua proibição não levará a diminuição de casos de adolescentes e jovens utilizando produtos a base de nicotina ou por outro público, de modo que estes continuarão sendo comercializados de maneira ilegal, além de agravar os riscos de consumo de produtos comercializados por terceiros, sem segurança de qualidade destes produtos. Também faz-se necessário testes de toxicidade

destes de modo específico, buscando as principais substâncias causadoras de danos a saúde, além da oportunidade de estudos para diminuição destas. Além disso, as referências apresentadas no relatório não trazem segurança das informações apresentadas, sendo necessário a apresentação de mais elementos científicos" *sic*;

- "O Relatório Parcial de AIR, visa mostrar, e tende a dissertar sobre, as alternativas e proibições, o primeiro ponto erróneo é inserir o Macrotema relacionado a TABACO pois trata-se de Vaporizadores Eletrônicos, de Óleos acrescidos de Nicotina com e o Macrotema TABACO ou Unidade Responsável é a Gerência-Geral de Registro e Fiscalização de Produtos Fumígenos Derivados ou não do Tabaco (GGTAB). Primeiramente o uso do Vaporizador eletrônico, induz a redução do uso do Tabaco, sendo derivado ou não, não se trata de produto Fumígeno, visto que não há fogo, fumaça, combustão, há energia em baterias, resistência, e óleos com essências que resulta em VAPOR. O Contexto da Matéria de AIR é totalmente Tendencioso, diga-se de passagem, apoia o mercado oligárquico dos cigarros, fumígenos eliminando a possibilidade de concorrência. A Terceira Alternativa apresentada, sem a mínima possibilidade de entendimento, ou pesquisa cientifica, e métodos para uma liberação do uso do vaporizador eletronico de modo consciente foi totalmente descartada. Solicito aos senhores, entidades, deste orgão regulamentador que se preocupa com a saúde da população, dissertar sobre o cenário com a liberação do vaporizador eletrônico, com medidas educacionais para conscientizar jovens e não fumantes, que não são o público alvo destes aparelhos, a realizar uma pesquisa pública com usuários e o impacto na vida dessas pessoas após a experiência com o vaporizador. Sugiro, vossas entidades, a realizar um benchmarking em países como Reino Unido, Inglaterra e o resultado positivo na saúde dos usuarios, e o impacto negativo para as indústrias do tabaco" *sic*;
- "O Relatório Parcial de Análise de Impacto Regulatório Dispositivos Eletrônicos para Fumar fornece em sua leitura uma narrativa clara contra os dispositivos eletrônicos e não cita os estudos científicos e toxicológicos internacionais que demonstram que o produto de tabaco aquecido é diferente de cigarros eletrônicos, o qual é aquecido usando um sistema eletrônico de controle de temperatura (até 350 °C) para evitar a combustão – onde há uma redução cientificamente comprovada de compostos nocivos. Já o cigarro eletrônico não contém tabaco e geralmente vaporiza uma solução líquida contendo nicotina e compostos flavorizantes. A grande maioria dos modelos de cigarro eletrônico permite que o consumidor manipule o produto para introduzir diferentes líquidos. A indústria está trabalhando para prover alternativas com menor risco à saúde, porém em momento algum esse tema é levado em consideração de forma imparcial ou positiva no relatório e sabe-se comprovadamente que pode ser oferecida à população essa opção se fosse levado em conta o processo de

regulamentação do produto e assim, seria de mais fácil controle a venda/consumo desses dispositivos à menores. Visto que o relatório parcial não leva em consideração os estudos existentes, possui diversas referências bibliográficas duplicadas, apresenta texto longo e repetitivo em diversos tópicos e não apresenta po*sic*ionamento sobre o contrabando e venda ilícita de cigarros eletrônicos, considero que o relatório parcial não abrange toda a situação atual e não apresenta opções condizentes com a realizada do país para controle de vendas ilícitas e riscos à população" *sic*;

- "O relatório produzido pela ANVISA sobre o tema já possui estrutura balizadora de viés ideológico, padrão da atuação do órgão, tem propensão totalmente negatoria e não tem diretrizes a visão macro do tabagismo brasileiro. A procura por encontrar um possível problema que não ocorre é mais uma percepção equivocada de que está atuando em prol da sociedade, se não existem evidências concretas como podem criminalizar/proibir algo? A sociedade não precisa de artifícios governamentais para dizer se ela pode ou não utilizar, mas pode ser uma consultora para qual finalidade será utilizado e participar ativamente em pesquisas para poder ter uma documentação completa sobre um determinado tipo de substância ou produto, fornecer informações ao público de forma didática e fundamentada em estudos o motivo que desaconselha o uso, todos esses anos utilizam a mesma política e até hoje não houve nenhum avanço na guerra contra as drogas. Está na hora de levar a saúde a sério, sair da zona de conforto e conhecer o brasileiro, saber que a maioria é pobre e não tem acesso e a ilegalidade é uma alternativa. A composição de ponderações ainda continua, mas para ser pontual ao quesito DEF, sou favorável a sua legalização e estudos aprofundados para propensão de substituição do vício em cigarros para DEF, bem como o acompanhamento a longo prazo de pessoas do grupo de fumantes de cigarro e de DEF se comportam em diversos pontos relacionados à saúde" *sic*;
- "O tabaco no Brasil é um produto lícito, ou seja, recolhe seus imposto além de contribuir com o desenvolvimento de várias famílias no sul do Brasil que tem sua subsistência atrelada a essa cultura, sendo assim sou totalmente a favor da produção e comercialização deste produto no país" *sic*;
- "O tabagismo é considerado pela Organização Mundial da Saúde como a maior causa isolada evitável de mortes precoces em todo o mundo, representando um dos mais graves problemas de saúde pública dos tempos atuais. É considerado uma doença crônica devido à dependência à nicotina, droga p*sic*oativa. O Brasil tem sido reconhecido internacionalmente por sua política de controle do tabagismo. Os resultados da pesquisa Vigilância de Fatores de Risco e Proteção para Doenças Crônicas por Inquérito Telefônico (VIGITEL, 2019) demonstraram uma significativa redução da prevalência de fumantes, em pessoas com 18 anos ou mais, para 9,8%. Segundo dados da mesma pesquisa, no período de 14 anos houve uma queda de 37,6% na prevalência do tabagismo no Brasil. Entretanto,

todas estas conquistas vêm sendo ameaçadas nos últimos anos em consequência das estratégias de marketing da indústria do tabaco, dirigidas principalmente a adolescentes e jovens, para vender seus novos produtos, os Dispositivos Eletrônicos para Fumar (DEFs): cigarros eletrônicos e produtos de tabaco aquecido. Apesar dos efeitos a longo prazo dos Dispositivos Eletrônicos para Fumar (DFEs) para a saúde ainda serem desconhecidos, há crescentes evidências de que o uso destes produtos não é inofensivo, podendo provocar doenças nos sistemas cardiovascular, respiratório e outros, além do câncer. Foram identificadas, até o momento, cerca de 80 substâncias nos aerossóis, sendo muitas delas tóxicas e cancerígenas. A grande maioria dos DEFs contém nicotina. O cigarro eletrônico em forma de pendrive e com USB entrega nicotina na forma de "sal de nicotina", algo que se assemelha à estrutura natural da nicotina encontrada nas folhas de tabaco, facilitando sua inalação por períodos maiores, sem ocasionar desconforto ao usuário. Esse dispositivo contém concentrações maiores de nicotina podendo provocar dependência grave e de difícil resposta ao tratamento. Entre agosto de 2019 e fevereiro de 2020, ocorreu um surto de uma doença pulmonar aguda ou subaguda grave denominada EVALI - E-cigarette or Vaping product use-Associated Lung Injury (lesão pulmonar associada ao uso de produto vaporizador). A única associação entre os pacientes desta síndrome, é que todos eram usuários de cigarros eletrônicos (jovens em sua maioria), tendo sido notificados 2.807 casos nos EUA, com 68 mortes confirmadas. Dessa forma podemos afirmar que o uso do cigarro eletrônico é fator causal de uma grave doença pulmonar que leva jovens a insuficiência respiratória aguda e morte. A indústria do tabaco vem afirmando que os DEFs são um auxílio para a cessação do tabagismo ou para a redução do número de cigarros fumados, porém as evidências científicas não são robustas e suficientes para confirmar este fato. Também afirmam que a troca de cigarros convencionais para os eletrônicos seria uma forma de redução de danos, porém não há comprovação científica. O uso dos DEFs por não fumantes, principalmente adolescentes e jovens, aumenta em 2 a 3 vezes o risco de migrarem para o consumo de cigarros ou outros produtos convencionais do tabaco ou de fazerem uso simultâneo de ambos os produtos (uso dual), o que aumenta muito o risco das doenças tabaco-relacionadas, já bastante conhecidas. Estudos mostram que a experimentação de cigarros eletrônicos vem crescendo entre jovens no Brasil, que estão sendo iludidos com a falsa impressão que os DEFs são inofensivos ou que são menos prejudiciais à saúde. Segundo a Pesquisa Nacional de Saúde (PNS, 2019), em pessoas de 15 anos e mais, a prevalência do uso de DEFs na vida foi de 1,63%. Quanto ao uso atual, a prevalência foi de 0,64% (cerca de 1 milhão de indivíduos), sendo cerca de 70% entre jovens de 15 a 24 anos de idade. O Inquérito Telefônico de Fatores de Risco para Doenças Crônicas não Transmissíveis em tempos de pandemia (Covitel 2022) mostrou uma

prevalência de 7,3% para experimentação de cigarro eletrônico no primeiro trimestre de 2022, sendo que mais jovens experimentam com maior frequência do que mais velhos, sendo essa proporção mais de 10 vezes maior quando comparados o grupo de indivíduos de 18 a 24 anos com aquele de indivíduos com 65 anos ou mais. Apesar da proibição de comercialização, importação e propaganda de cigarros eletrônicos e outros Dispositivos Eletrônicos para Fumar (DEFs) no Brasil através da Resolução da Diretoria Colegiada (RDC) nº 46 de 28/08/2009 pela ANVISA, os DEFs vêm sendo vendidos ilegalmente no Brasil através de aplicativos e plataformas de venda pela internet e por vendedores de rua. Diante do exposto, e com o intuito de reverter esse quadro no Brasil, protegendo crianças e jovens de se tornarem dependentes de nicotina e dos efeitos nocivos dos DEFs, a Associação Médica Brasileira sugere a Alternativa 2: Manutenção das proibições estabelecidas pela RDC nº 46/2009, com o aprimoramento do instrumento normativo e a implementação de ações adicionais não normativas, tais como: a realização de campanhas educativas, em especial para jovens e adolescentes; a inserção de informações sobre os riscos dos DEF no site da Anvisa e na grade curricular das escolas, para a conscientização de crianças e adolescentes; a melhoria na fiscalização em ambiente digital, fronteiras e pontos de venda, com uma maior interação com o Sistema Nacional de Vigilância Sanitária e Órgãos como a Receita Federal, Polícias Federal e Rodoviária Federal, Ministério Público, dentre outros.

Referências: 1.WHO Report on the Global Tobacco Epidemic, 2008: the MPOWER package. 2. World Health Organization Fact sheets in: https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/tobacco, 24 May 2022 3. Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento de Análise em Saúde e Vigilância de Doenças Não Transmissíveis. Vigitel Brasil 2019: vigilância de fatores de risco e proteção para doenças crônicas por inquérito telefônico: estimativas sobre frequência e distribuição sociodemográfica de fatores de risco e proteção para doenças crônicas nas capitais dos 26 estados brasileiros e no Distrito Federal em 2019 [recurso eletrônico] / Ministério da Saúde, Secretaria de Vigilância em Saúde, Departamento de Análise em Saúde e Vigilância de Doenças não Transmissíveis. – Brasília: Ministério da Saúde, 2020. 137.: il. 4. WHO report on the global tobacco epidemic 2021: addressing new and emerging products 5. Romberg AR, Miller Lo EJ, Cuccia AF, Willett JG, Xiao H, Hair EC, et al. Patterns of nicotine concentrations in electronic cigarettes sold in the United States, 2013-2018. Drug and Alcohol Dependence. 2019;203:1-7. Disponível em: http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0376871619302571 6. What is JUUL Vape Juice? | Learn about JUUL pods Flavors | JUUL [Internet]. Disponível em: https://www.juul.com/resources/What-is-JUUL-Vape-Juice-All-JUUL-PodFlavors. 7. Caporale A, Langham MC, Guo W, Johncola

A, Chatterjee S, Wehrli FW. Acute Effects of Electronic Cigarette Aerosol Inhalation on Vascular Function Detected at Quantitative MRI.. Radiology. 2019 Oct;293(1):97-106. doi: 10.1148/radiol.2019190562. Epub 2019 Aug 20. 8. Tsai M, Byun MK, Shin J, Crotty Alexander LE. Effects of e-cigarettes and vaping devices on cardiac and pulmonary physiology J Physiol. 2020 Nov;598(22):5039-5062. doi: 10.1113/JP279754. Epub 2020 Oct 12. 9. Mu¨nzel T, Hahad O, Kuntic M, Keaney Jr JF, Deanfield JE, Daiber A. Effects of tobacco cigarettes, e-cigarettes, and waterpipe smoking on endothelial function and clinical outcomes. European Heart Journal (2020) 41, 4057–4070 CLINICAL REVIEW doi:10.1093/eurheartj/ehaa460 10. Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Outbreak of Lung Injury Associated with the Use of E-Cigarette, or Vaping, Products. Updated February 25, 2020. https://www.cdc.gov/tobacco/ba*sic*_information/e-cigarettes/severe-lung-disease.html 11. Teriba A, Mbama , Sharma S, Abraham A, Ndefo UA; Evidence against e-cigarettes for smoking cessation. / Journal of the American Pharmacists Association 61 (2021) e55ee58. DOI:https://doi.org/10.1016/j.japh.2021.05.001 12.Pisinger C, Dagli E, Filippidis FT, et al. ERS and tobacco harm reduction. Eur Respir J 2019; 54: 1902009 [https://doi.org/10.1183/13993003.02009-2019]. 13. Barufaldi LA, Guerra RL, Albuquerque RCR, et al. Risco de iniciação ao tabagismo com o uso de cigarros eletrônicos: revisão sistemática e metanálise. Cien Saude Colet [internet] (2020/Out).Disponível em: http://www.cienciaesaudecoletiva.com.br/artigos/risco-de-iniciacao-ao-tabagismo-com-o-uso-de-cigarros-eletronicos-revisao-sistematica-e-metaanalise/17801?id=17801&id=17801 15. Pesquisa Nacional de Saúde : 2019 : percepção do estado de saúde, estilos de vida, doenças crônicas e saúde bucal : Brasil e grandes regiões/ IBGE. Coordenação de Trabalho e Rendimento. - Rio de Janeiro: IBGE, 2020. 113p. 16. Inquérito Telefônico de Fatores de Risco para Doenças Crônicas não Transmissíveis em tempos de pandemia – Covitel 2022 Relatório Final" *sic*;

- "O tema precisar ser liberado no Brasil por vários motivos. Dar opção e alternativas para adultos fumantes reduzirem os riscos associados ao tabaco. Diversos países desenvolvidos no mundo já adotaram essa política. Disseminação com mais de 2 milhões de usuários no Brasil usando produtos sem procedência. Arrecadação de impostos para desenvolver e contribuir para o país" *sic*;
- "O texto chama equivocadamente de ""problema de tabaco"" e por si só já nasce equivocado. O texto exprime preocupação com lucratividade da indústria tabagista e está é uma preocupação incongruente com a preocupação com a saúde pública. Não é possível medir o impacto na saúde pública uma vez que não se considera a possibilidade do impacto ser irrisório. Também não é considerado

no artigo a diminuição do impacto na saúde pública dos milhões de usuários que já conseguiram parar de usar o cigarro com auxílio dos DEF. Proibição de propaganda e patrocínio de eventos públicos é primordial, assim como proibição de venda a menores de 18 anos, dificuldade de acesso e afins. Mas não estamos tratando de tabagismo. DEFs não passam nem perto dos problemas causados pelo tabagismo, muito menos oferecem experiência similar pelo fato dos insumos e produtos da utilização também serem completamente distintos. Só o fato de tratar como similar indica que não houve estudo adequado e sem viés no caso, tirando toda a sua credibilidade. Jovens e adolescentes são usuários casuais de DEF assim como são de tabaco ou de álcool. Não é a proibição que faz com que eles usem ou deixem de usar, mas sim seu livre arbítrio. Enquanto a questão for tratada com paternalismo medíocre e exacerbado, o mercado paralelo vai seguir lucrando. Os estudos e prévias não estão contemplando o benefício maior que é o de parar de fumar cigarro quase que instantaneamente, diminuindo consideravelmente a carga no sistema de saúde e proporcionando melhor qualidade de vida aos fumantes como benefício maior, e apenas demonstram que são frágeis aos interesses comercias da indústria do tabaco" *sic*;

- "O uso de vaporizadores mudou completamente a minha qualidade de vida. Em uma semana após a troca de cigarro convencional para cigarro eletrônico, já percebi os benefícios. Hoje, uso há mais de 2 anos o vape e afirmo que não me arrependo" *sic*;
- "O uso devido ou indevido de certa substância depende apenas da pessoa que está consumindo. Álcool e refrigerantes são liberados e há aqueles que bebem com moderação e aqueles que acabam com cirrose e diabetes. Meus pais largaram completamente o cigarro tradicional por causa dos cigarros eletrônicos. Há anos eles tentaram uma alternativa pra se livrar do vício do tabagismo e por pesquisa própria, acabaram usando os vaporizadores. Nos aparelhos eletrônicos, você pode escolher a quantidade de nicotina que deseja usar. Como fumavam muito, começaram usando a quantidade mais alta e foram diminuindo a nicotina por conta própria, até que conseguiram largar ambos cigarros tradicionais quanto os aparelhos eletrônicos. Por não haver queima de nenhuma substância, nas primeiras semanas de uso eles já se sentiam melhor, mais dispostos, sem faltas de ar e pigarros. Por mais que não ache o ideal uma pessoa que não fuma utilizar aparelhos eletronicos, ainda assim esses indivíduos devem ter o direito de escolher. Não é ideal a propaganda e marketing para esse tipo de produto, assim como não deveria existir propaganda de cerveja, mas existe. Os cigarros eletrônicos tem grande potencial de ajudar quem precisa e tendo a apresentação REAL de risco à saúde, com cartilhas educacionais por parte do governo e a proibição de venda para menores, também evitar a inicialização do uso para pessoas que não precisam. É importante lembrar que por mais que ainda não existam estudos a longo prazo, somente com a legalidade

do produto esses estudos podem ser realizados, pois apenas o fato de ser ilegal não irá fazer as pessoas pararem de usar. Se existe demanda, sempre vai existir oferta. Enquanto a ilegalidade permanece, aparelhos entram no país de forma ilegal. A anvisa precisa liberar os cigarros eletrônicos pois se a população já está usando de qualquer forma, que pelo menos tenha o mínimo de apoio necessário da agencia reguladora sanitária" *sic*;

- "O vape (cigarros eletrônicos) salva vidas! Bastam ver os estudos científicos em países de primeiro mundo. Estamos muito atrasados com relação aos mesmos" *sic*;
- "O vape foi o único método que me ajudou a sair do tabagismo, hoje sinto uma melhora significativa na minha qualidade de vida. Migrei como redução de danos e hoje meu consumo de nicotina é muito menor" *sic*;
- "O vape me salvou do vício do cigarro, e me deu mais qualidade de vida" *sic*;
- "O Vape salva vidas, tira de um vício muito pior que é o cigarro, surgiu como um meio de redução de danos, a não liberar o vape, é deixar à população presa em um vício horrível que é o cigarro" *sic*;
- "O Vape salvou minha vida!! " *sic*;
- "Quase 15 anos fumando cigarro convencional, uma qualidade de vida ruim, problemas de saúde e sociais por conta do mal cheiro exalado por conta do excessivo uso de cigarro . Foi quando em 2015 conheci o vape (cigarro eletrônico), e afirmo categoricamente que o VAPE salvou minha vida. Qualidade de vida retomando, função pulmonar restabelecida, (hoje não uso mais elevador pra ter acesso ao 10 andar do trabalho). Até meu relacionamento sexual com minha esposa melhorou em 200%. A regulamentação do vape no Brasil é mais q necessária. A proibição de venda ou até mesmo de uso é um retrocesso e um abuso por parte de qualquer poder. Vape não é modinha, vape não é diversão, vape é coisa séria. É um produto que salva vidas, que tira pessoas do vício do cigarro, que livra o dependente tabagista de 4700 substância cancerígenas" *sic*;
- "O vaper em comparação ao cigarro é bem menos prejudicial! Não faz sentindo liberarem o cigarro mais nao o cigarro eletrônico! Sou a favor do cigarro eletrônico, pois ajuda muitas pessoas a sairem do vicio do cigarro" *sic*;
- "O vapor praticamente salvou minha vida, foram 16 anos fumando cigarro até fazer a migração para o vapor, iniciei com dose elevada de nicotina para conseguir me libertar do cigarro por completo, logo após fiz o processo de redução de nicotina, hoje utilizo a 2º menor dose disponível, em breve usarei a menor e consequentemente largar o vapor e voltar a ter a vida sem vícios e mau hábitos" *sic*;
- "Olá , meu nome é Angelo , tenho 42 anos , comecei a fumar cigarro normal com tabaco desde os meus 17 anos. Eu entendo que o cigarro eletrônico é prejudicial à saúde , o correto mesmo seria inalarmos apenas oxigênio. Mas para quem quer diminuir a quantidade de produtos tóxicos para dentro do seu próprio corpo , ou

seja , para quem é fumante e quer ter uma redução considerável de danos , eu considero o cigarro eletrônico uma excelente saída , muito melhor e mais eficaz do que gomas de mascar , adesivos e etc. Eu sou a favor da regulamentação mas para uso exclusivo de adultos e apenas para quem quer parar de fumar cigarro de tabaco. Eu sou extremamente contra o uso de menores de idade e tb maiores de idade que nunca fumaram nada e querem entrar nessa onda porque acham ""maneiro"" , para mim isso não é lazer e sim redução de danos. Eu sei que o cigarro eletrônico não é saudável mas com certeza a glicerina vegetal , propilenoglicol , nicotina e essências alimentícias que dão o sabor ao juice(líquido usado para vaporizar) fazem muito menos mal que a quantidade de toxinas que são liberados pelos cigarros convencionais de tabaco. Eu sei que alguns dispositivos de cigarro eletrônico podem liberar alguns tipos e algumas quantidades de metais nocivos ao nosso organismo , mas eu acho que com a regulamentação poderiam coibir a entrada de qualquer tipo de produto e ter um controle de qualidade sobre todos os tipos de cigarros eletrônicos que entram no nosso país. Sou absolutamente contra a venda de cigarros comuns e também de dispositivos descartáveis de cigarros eletrônicos em qualquer banquinha de esquina , que vendem produtos sem procedência alguma e que vendem até para menores de idade. Eu mesmo descobri o cigarro eletrônico faz um pouco mais de 2 anos , pesquisando na internet uma maneira diferente desses convencionais que vendem em farmácias , para parar de fumar ou diminuir os riscos causados pelo cigarro convencional. Desde então meus exames de rotina melhoraram bastante , minha respiração melhorou , minha pele melhorou , meu desempenho no dia a dia e até na academia melhoraram também. Não vou ser hipócrita dizendo que o cigarro eletrônico é saudável mas eu vi e sinto que meu corpo , respiração e ânimo estão muito melhores do que antes. Espero fielmente que haja a regulamentação pois acho muito desagradável querer poder melhorar um pouco mais a minha própria saúde e ter um certo tipo de receio de estar fazendo alguma coisa de errado mesmo tendo a certeza de não estar fazendo nada de errado e também que diminua a entrada de muitos produtos falsificados e sem nenhum tipo de proteção aos riscos de contaminação e explosões que vejo vendendo por aí a fóra. Gostaria de ter a mesma liberdade de comprar meu cigarro eletrônico que eu tenho de comprar um maço de cigarro convencional , lógico que proibido para menores de idade e que tenha divulgação que isso não foi feito para recreação e sim para uma alternativa para tentar parar de fumar ou redução de danos comparado ao cigarro convencional. Agradeço pelo espaço e espero que algum dia aconteça essa tal regulamentação. Um abraço Fique com Deus Angelo (…)" *sic*;

- "Ola boa tarde a todos venho atraves desse comentario falar um pouco sobre oque hoje em dia esta acontecendo muito com o uso de vapes em geral. JA me tornei vaper a uns 7 anos, antes de usar o vapor no dia-a-dia eu fumava narguile

muitas secoes durante a semana, quando descobri os vapes iniciantes que naquela epoca apareceram por aqui procurei me aprofundar mais na parte tecnica dos aparelhos e manipulacoes dos juices, e hoje ajudo muitas as pessoas que conseguiram subistituir o cigarro pelo vape com pequenas manutencoes em atomizadores e tambem tiro muitas as duvidas de quem nao sabe utilizar o aparelho.. Uma solucao pra que esse assunto dos aparalhos fossem liberados a venda no brasil seria a informacao da venda para menores, palestras sobre o uso do aparelho, juices, pra que as pessoas entendam de que o mesmo aparelho que ajuda a sair do cigarro que sabemos que muito mais prejucial disso eu nao tenho duvidas tambem podem infelizmente fazer voltar por motivo da nicotina . Com o sistema em que vivemos bem informado sobre oque acontece e como proceder sobre a questao do uso incorreto, a venda deles para menores, o uso errado com substancias erradas vai ter sim um controle e muitos que precisam vao poder se beneficiar e toda a familia vai agradecer... obrigado desde já D.B.L" *sic*;

- "Olá Sou fumante de cigarro convencional, e entendo claramente todos os riscos que este produto pode trazer para a minha saúde, no entanto, entendo também por todas as leituras e análises cientificas já feitas (por instituições, empresas e produtos idôneos) , que o produto em debate, traz muito menos risco. No entanto, minha consideração é analisada sobre a ótica de produtos testados e comprovados quanto a qualidade e processo produtivo. Por outro lado, o que tenho visto no Brasil, é um uso bastante elevado de pessoas migrando do cigarro convencionais para os em questão, no entanto por não existir uma legislação, estes não tem controle algum de qualidade. Ao fim, como fumante, tenho total interesse em migrar, mas desde que seja um produto que eu tenha garantia da procedência" *sic*;
- "ola! meu nome é Lucas Lima Costa, tenho 29 anos. Fumo desde meus 15 anos de idade e parei devido ao uso de cigarros eletrônicos, uso cigarro eletrônicos desde 01/08/2021. me sinto muito bem desde então devido aos dispositivos auxiliar a largar o cigarro tradicional, defendo o uso dos vapes aqui no Brasil desde que tenha uma regulamentação certa para que possamos ter um venda mais conscientes em estabelecimentos que tenha especialização da venda de produtos como este. Me sinto muito bem desde que comecei a usar e reduzir os danos a minha saúde no qual objetivo é parar de fumar. Espero que nosso país ouça todo nosso apelo que nós vapers possamos fazer a compra de uma maneira legal e correta" *sic*;
- "Ola, sou ex fumante. Tenho o vício do tabagismo desde meus 16 anos. Dois anos antes de conhecer o vape (cigarro eletrônico) tive 2 pneumonias e a última bem grave e mesmo assim não consegui me desfazer do vício do cigarro. No final de 2019 tive o primeiro contato com o "vape", comecei usando 50 miligramas de nicotina e de la para cá diminui consideravelmente o nível de nicotina com a

praticidade que o vape oferece, hoje estou consumindo 6 miligramas de nicotina. Minha saúde bucal melhorou, meu folego, meu sono e minha respiração em geral. Venho sempre com muito cuidado analisando os estudos para acompanhar se o cigarro eletrônico pode fazer mais mal que o cigarro a combustão a longo prazo. Porem não existem estudos que comprovem isso, é triste não saber de fato o que estamos inalando, mas como experiencia pessoal posso dizer que me faz muito menos mal que o cigarro convencional. Eua, Itália, Reino Unido e China veem publicando estudos desde 2017 e todos afirmam que apesar de não ser conclusivo, voltar para o cigarro convencional não é aconselhável. As opiniões e "estudos" do relatório são baseados em argumentos muito superficiais e sem de fato uma comprovação cientifica. Acredito que a ANVISA como órgão respeitado que é e como referência que é no mundo deveria incentivar os estudos e analisar outros estudos mais avançados ao redor do mundo. Sou extremamente contra a venda desses produtos a menores de idade, acredito sim, que ha um atracão maior do vape que do cigarro convencional, porem como informei eu comecei a fumar o cigarro de palha com 16 anos e todos os meus amigos da mesma idade também fumavam e alguns ainda fumam! Acredito que a regulamentação trara informação e também acessibilidade de produtos de qualidade ao povo brasileiro, que pela proibição acabam recorrendo a produtos que não tem nenhum tipo de padrão de qualidade ou fiscalização" *sic*;

- "Órgãos governamentais podem entender que a proibição da fabricação e/ou comercialização de um produto pode ser eficaz ou pode ser o mecanismo com objetivo de evitar/impedir o consumo deste. Contudo, no que diz respeito aos DEFs no Brasil, é verificado, na PRÁTICA, que jovens e adultos estão consumindo dispositivos ilegais de maneira ampla, com pontos de aquisição do produto em lojas de conveniência e lojas "especializadas" nestes produtos. Considerando isto, vem a se esperar que os órgãos reguladores, entendendo a situação real e atual da questão, desejem fundamentar o seu mecanismos de ação em algo que possa conter o consumo não regulado e levar informação aos já usuários de produtos de qualidade não atestada: a) conter o consumo não regulado: aprovar uma legislação clara, que permita a indústria a produzir e/ou comercializar um produto que segue um padrão mínimo de qualidade e com controles de danos. Neste caso consequentemente, itens não atestados por este padrão mínimo deixam de ser a única opção dos já usuários; b) levar informação aos já usuários: i. um exemplo da indústria: no caso do tabaco aquecido, o modelo disponibilizado pela PMI em mais de 70 países, com comprovação científica sobre presença de menos substâncias tóxicas quando comparado à fumaça do cigarro convencional (e isto comprovado por testes toxicológicos in vitro e in vivo reconhecidos pelo FDA); ii. já no caso do "Relatório Parcial de Análise de Impacto Regulatório dos Dispositivos Eletrônicos para

Fumar GGTAB – Março, 2022 (publicado em 06/04/2022)": verifica-se texto amplo, mas repetitivo e unilateral, onde não há evidências científicas para a narrativa, nem preocupação sobre a situação atual de que os produtos DEFs não autorizados em com qualidade não avaliada já estão sendo consumidos no Brasil. Desconsiderar o cenário atual apenas aumenta, por exemplo, as chances de consumo desregulado de produtos sem requisitos mínimos de qualidade. Por isto, entende-se que este relatório parcial é falho tecnicamente, não se embasa na ciência e não irá auxiliar na contenção da situação atual; e que, para contornar a situação, uma regulação baseada na ciência e qualidade de dados para gerar informação clara a população e indústria/comércio se faz necessária" *sic*;

- "Os cigarros eletrônicos devem ser uma opção legal para o consumidor. Hoje, os produtos ilegais, amplamente disponíveis, são a única opção e podem trazer riscos não conhecidos. Só produtos regulados podem oferecer maior segurança aos 2 milhões de consumidores no Brasil" *sic*;
- "os cigarros eletronicos deveriam ser regulamentados e não permitir que usem qualquer liquido, impedindo o uso de liquidos não adequados como aconteceu nos EUA" *sic*;
- "Os cigarros eletrônicos fazem a substituição do cigarro, a ponto que o indivíduo consegue diminuir o nível de nicotina afim de um certo tempo chegue a estava 0 de nicotina é assim parar de fumar por completo. O cigarro desde que usado corretamente salvou, está salvando e se permitido salvará milhares de pessoas" *sic*;
- "Os cigarros eletrônicos fazem muito mal à população. E está aumentando muito a qualidade de jovens fumantes" *sic*;
- "Os cigarros eletrônicos já são uma realidade no Brasil, pois hoje já são mais de 2 milhões de consumidores os quais estão consumindo produtos 100% ilegais e sem nenhum controle sanitário, sem falar de arrecadação de impostos e geração de empregos formais. Logo, venho por meio desta solicitar que os senhores avaliem com atenção a liberação da comercialização no Brasil tal como acontece em países como a Inglaterra que inclusive orienta consumidores de cigarros convencionais a alterar seus hábitos e passar a consumir cigarros eletrônicos os quais são muito menos nocivos" *sic*;
- "Os cigarros eletrônicos sao5 de eficiência comprovada contra o combate ao tabagismo, ele se apresenta 95% menos danoso que o cigarro convencional e estudos sérios comprovam isso" *sic*;
- "Os cigarros eletrônicos trouxeram muito mais qualidade de vida para mim e minha mãe ex fumantes, no caso de minha mãe idosa. Diversos efeitos colaterais foram deixados de lado, o incômodo social gerado é muito menor além de não ter o efeito passivo para quem convive com o fumante. O cigarro eletrônico não é algo 100% livre de riscos, porém num mundo em que o tabagismo é evidente,

com toda certeza esses dispositivos se mostram um dos métodos mais eficazes para reduzir o dano causado pelos cigarros tradicionais" *sic*;

- "Os dados produzidos no relatório parcial fomentam que há aumento de risco na iniciação de jovens e adolescentes ao tabagismo, e alto potencial de dependência no uso de cigarros eletrônicos. Esse crescimento de consumo gera elevação de danos à saúde, tanto no aspecto individual, quanto coletivo. Neste sentido, primar por qualquer para coibir qualquer fator de risco de incidência ao cenário de câncer de cabeça e pescoço é nossa maior premissa para fins de apoio em engajar o conhecimento à sociedade. O Tabagismo é um dos grandes responsáveis pelo alto índice do aumento de casos em cânceres na região da cabeça e do pescoço. De acordo com dados do Instituto Nacional do Câncer (Inca), esse diagnóstico é registrado em três de cada dez tumores relacionados a hábitos evitáveis. O Instituto do Câncer do Estado de São Paulo aponta números alarmantes: oito em cada dez diagnósticos têm a ver com o cigarro: a pessoa é ou já foi fumante. Portanto, toda e qualquer medida que faça restrição de uso ou limitação na forma de comercialização fomentando o desestímulo do consumo e alertando a população sobre o fator de risco deve ser ampliada, e notoriamente seguimos em apoio da recomendação técnica produzida no relatório" *sic*;
- "Os DEF devem ser legalizados, sem impostos ou burocracias excessivas. Se fazem mal à saúde? Provavelmente. Mas fazem muito menos mal que cigarros comuns! Se a intenção é melhorar a saúde dos cidadãos, em vez de colocar barreiras de acesso dos cidadãos a um dispositivo mais seguro que o cigarro, o governo deveria divulgar mais a opção de tratamento contra tabagismo disponível no SUS e facilitar o acesso a ela. E, mesmo que os DEFs façam pessoas não anteriormente fumantes começarem a utilizar DEFs, quantos anos de vida saudável (DALYs ou QALYs) essas pessoas estão perdendo? E quantos DALYs/QALYs estão sendo ganhos quando um fumante prefere o DEF ao cigarro tradicional? Essa matemática sequer foi feita! Proibir DEFs sem fazê-la denota preocupação não com a saúde do povo, mas sim com o controle sobre suas escolhas individuais" *sic*;
- "Os DEF me ajudaram a parar de fumar o cigarro, comecei com nicotina mas fui diminuindo e agora estou zerei a nicotina, continuo com o hábito porque gosto, mas se quisesse poderia parar que nao me faria falta" *sic*;
- "Os DEF trazem muito mais benefícios para a sociedade do que malefícios, muitas pessoas deixam o cigarro, ou simplesmente ignoram a existencia do mesmo pelos vapers, que em estudos e países sérios, contem regularização fiscal e assim são liberados. A proibição é apenas um retrocesso para a sociedade no geral, girando em torno de empresas ""farmacêuticas"" para venda de adesivos e outros métodos menos eficientes. O cidadão tem a liberdade de querer e poder

fumar algo que seja melhor para ele, do que ficar a merce de outros fatores. Chega de burocracia nesse pais burocrático" *sic*;

- "Os DEF's ajudaram a mim e ao meu pai pararem de fumar, com uma redução gigantesca nos danos" *sic*;
- "Os DEFs apresentam uma clara redução no risco de saúde, em relação aos cigarros tradicionalmente utilizados pela humanidade ao longo dos tempos, pela próprio numero de substancias presentes nestes (DEFs) ser muito menor que os combustíveis. Trata-se de legalizar uma etapa clara e positiva na direção de menor risco, não a total remoção dos mesmos. A decisão é clara quanto ao ponto de participar na trajetória de redução de risco com uma regulamentação ou deixar o pais (Brasil) ser tomado pelo comercio ilegal doravante" *sic*;
- "Os DEF's dentro outros são uma realidade em nosso país, estão em todo lado e em qualquer tipo de comércio, acredito que a legalização ou não, já se tornou um assunto antigo porque o mesmo está sendo amplamente utilizado em todo território nacional, existem já muitas falsificações no mercado, a regulamentação e os devidos ajustes se fazem necessários a fim de trazer segurança em sua utilização para que empresas competentes e responsáveis o produzam dentro de uma legislação a ser estipulada para tal, e não contar com produtos internacionais e até mesmo falsificados, que sequer sabemos se cumprem mesmo com as substancias corretas em sua fabricação. Com uma legislação vigente, nosso país ganha em impostos e até mesmo em saúde, já que esses dispositivos vieram com a intenção primeira de substituir o cigarro, poupando seus usuários de alguns males que o mesmo possui. Um outro ponto crucial, é que o mesmo é buscado em sua maioria por jovens, mas sabemos que a proibição não desestimula sua utilização, já que o mesmo esta amplamente distribuído e utilizado em nosso país. A ideia da regulamentação seria para que nosso mercado seja abastecido com produtos certificados pelos órgãos competentes e dentro dos padrões que serão exigidos pela legislação a ser criada" *sic*;
- "Os DEFs ou comumente chamados vapes, são aparelhos que tem sua função como redutor de danos para fumantes e tratamento para a extinção do hábito de fumar. Sou prova da eficácia e grande ferramenta para a saúde pública que são esses dispositivos. Criar uma campanha de conscientização dos malefício afim de evitar que seja algo comercialmente apelativo, mas que seja informado a população que existe esse método mais seguro, rápido e prazeroso de se livrar dos malefícios do cigarro, que são 95% maiores que o do vape" *sic*;
- "Os DEFs podem se tornar uma alternativa menos prejudicial para as pessoas que fumam cigarros, mais salutar para as pessoas ao redor e de convívio com os fumantes e para o meio ambiente pela dispensa das bitucas e a queima de oxigênio que cessariam com o DEFs. Neste sentido, peço que estes dispositivos sejam não somente aprovados mas regulamentados como ocorre com os

cigarros hoje em dia para termos a segurança da qualidade do dispositivos e dos refís chancelada por esta agência. Ainda, sugiro que tais dispositivos e refís portem selos como os dos cigarros" *sic*;

- "Os DEFs provaram ser menos prejudiciais e o método mais eficaz para quem deseja largar o cigarro. Dos métodos não é o "mais saudável", mas se colocarmos na balança acabada sendo o melhor de todos. Para aqueles que desejam se livrar de um vício, os DEFs tratam algo que os demais não: O vício mecânico. E há quem não queira largar ao hábito, ao menos que deixemos possam usar algo menos nocivo para si. Imaginemos os seguintes cenários: a) Que os CE sejam apenas 5% "menos pior" que o cigarro comum: Isso já resultaria em uma melhoria na vida do usuário, mesmo que pouca, mas ainda valeria a troca. b) Que os CE sejam tão nocivos quanto: Ao menos a liberdade de escolha entre um produto e outro deveria ser dada. E ainda o vape seria a melhor alternativa, por não causar mal cheiro não incomodando terceiros. Então vamos logo para as minhas considerações das alternativas propostas no relatório: MANTER A PROIBIÇÃO DAS VENDAS: Estamos testemunhando que isso gerou muitos problemas. O primeiro é que prejudica aqueles que poderiam ser beneficiado com estes dispositivos (os fumantes). Outro problema é o uso incorreto pelos jovens, ou seja, jovens fazendo o que melhor sabem fazer (besteira). Outro é a falta de controle na qualidade do produto, com muitos falsificados circulando pelo país é só questão de tempo até termos um EVALI PERMITIR, MAS SEM UMA BOA REGULAMENTAÇÃO: Se burocratizar demais, tornando difícil o acesso, atrapalharia demais. Logo, recorreriam ao mercado-negro, repetindo então os problemas que citei anteriormente. O que poderia ser feito? Algo "simples" seria adotar o modelo da Inglaterra, lá há uma boa regulamentação, é rígida e não atrapalha o "usuário de bem". Tendo campanhas para a troca de dispositivos e para afastar os não fumantes (e sem terrorismo midiático). Os resultados na redução de danos são bons e o índice de novos usuários (quem não fumava) é baixa. Ou adotar as medidas propostas pelo "Vaporaqui" em sua petição: "ANVISA – Aprove o comércio de cigarros eletrônicos/vaporizadores no Brasil" (Change.org). Pfv não tenham preconceito conosco, em geral, somos pessoas que foram beneficiadas pela troca e agora indicamos para que outros também sejam. É como quando aconselhamos um remédio que nos fez bem, ou algum produto que nos ajudou em algo. Contudo, eu acrescentaria algumas regras. Estas que elaborei visando AFASTAR novos usuários, aqueles que não fumavam e estão usando o vape. Quanto à PUBLICIDADE: a. As publicidades devem ter como público ALVO os ADULTOS FUMANTES Nada de colocar uma galera jovem se divertindo nem nada e deve ficar claro que o intuito dos dispositivos é para trocar o cigarro comum pelo eletrônico. b. Embalagens: Nada apelativo para atrair jovens. Devem ser discretas, mas ainda de fácil identificação e diferenciação por parte dos usuários.

Um meio termo aqui deverá ser encontrado. c. ADVERTIR QUE O USO PODE CAUSAR RISCOS À SAÚDE. Mas para o fumante valeria a troca d. ADVERTIR QUE POSSA CAUSAR DEPENDÊNCIA Quem é contra a liberação falam bastante que as tabagistas querem vender algo novo sob pretexto destes serem inofensivos. Essas medidas acima devem agradar a eles. CRIANÇAS E ADOLESCENTES Sendo MENOR de idade é óbvio o que ele não deve usar, portanto, deverá ser punido aquele que oferecer/vender. A responsabilidade também é dos pais ou tutores por não ter protegido o filho. O que podemos fazer é evitar de usar na frente deles e auxiliar os pais a identificar comportamentos que o filho esteja fazendo por usar algo que não deveria, seja vape, álcool, etc. E quanto aos adolescentes? (MAIORES de 18) - Este produto não é indicado apenas para fumantes - (A): 'ah, mas eu quero usar" - blz, mas você sabia que o uso pode causar isso, isso, isto e aquilo? - (A): sei sim, mas ainda quero usar - Certo, então se você usar assim, assim e assado evitará maiores problemas. Não colocar outras substâncias, não exagerar no uso e evitar misturar com outras drogas. De preferência, usar líquidos com ZERO de nicotina. As agências de saúde tanto falam deles, mas não buscam saber o que os leva a usar e eu sei! Sei, pois, sou um deles! No meu caso em específico nunca usei nicotina e nem pretendo, todos os meus líquidos são 0mg, uso esporadicamente assim como bebo, mas o vape acabo por usar bem menos até. Eis então os motivos: JOVEM GOSTA DE SE DROGAR!! (Tenham isso em mente) Seja bebida alcóolica para dar uma "animada" ou se "soltar". Seja um cigarrinho para acompanhar a cerveja ou para diminuir o nervosismo/ansiedade. Alguns vão além, maconha, balinha, loló e por aí vai. Em festas e baladas (principalmente as eletrônicas) é que a coisa desanda. Misturam tudo o que for de bebida, no fim se quer sabem o que beberam. Depois misturam com outras drogas e usam também o vape. Quando passam mal e param nos hospitais culpam logo o vape para não dizer o que mais consumiram. E um dias desses me chamaram para conhecer um novo "boteco" daqui da cidade, falando com o Dj, ao fazer o convite ele disse o seguinte: "leva o 'vapezim' pra usar lá que é massa" Aproveito e já cito a minha segunda regra 2. PROIBIR A ENTRADA/VENDA/PUBLICIDADE/PATROCÍNIO dos CEs em FESTAS E EVENTOS. Poderiam também proibir a venda dos aparelhos com o "fush mod", estes são chamativos e atraem apenas os jovens que o compram para usar em baladas. Leds em aparelhos apenas para indicar o nível da bateria, possíveis problemas e no painel para uma melhor regulagem. Outra coisa que chama a atenção é a "nuvem de fumaça" pra isso é simples: 3. Em locais PÚBLICOS somente ser permitido o uso de aparelhos com tragada MTL Estes produzem muito pouco vapor Estas regras podem ajudar a afastar que novos entrem. Quando pergunto pra quem usa (com nic) eles sempre dão uma das duas respostas: 1: "Sentir o 'barato'". Seria quando a pressão cai e estes são os que usam em baladas 2. "Faltava um acompanhamento pra cerveja". Em ambos os

casos, se não for o vape será o cigarro. Não tendo dinheiro pra vape, será o cigarro. Se for pra usar de qualquer jeito então que opte pelos CEs por causarem menos danos e nem incomodar terceiros com o mal cheiro. Demais regras: 4. Para produtos de recipiente aberto, os líquidos devem ser vendidos com 0mg e se precisar adicionar nicotina que somente seja em LOJA FÍ*SIC*A. (Algo parecido aos "nicshorts" na Inglaterra). 5. Em vendas online tirar foto ao lado do documento Lembrando que estas regras são para complementar a petição. Tenho muito mais coisas a falar, porém já está gigante esse comentário "geral". Encerrarei por aqui, havendo nova oportunidade detalharei mais sobre os adolescentes. Se leu até aqui, obrigado pela atenção" *sic*;

- "Os dispositivos eletrônicos chamados vapes são valiosos para a redução de danos relacionados ao tabagismo e eu só consegui parar de fumar graças a eles. Quero a regulamentação para que sejam produzidos e vendidos no Brasil" *sic*;
- "Os dispositivos eletrônicos eletrônicos para fumar (Cigarros Eletrônicos) me ajudaram a largar o cigarro convencional e melhorar minha saúde corporal" *sic*;
- "Os dispositivos eletrônicos estão sendo comercializados há muitos anos sem nenhuma legislação/regulamentação, ou seja, as empresas interessadas em fornecer um produto de qualidade e procedência para o consumidor, além de recolher todos os impostos (que não são poucos), não estão autorizadas a operar porque a ANVISA se acha no "direito" e se defende atrás do "dever" de impedir a comercialização porque não possui dados satisfatórios... enquanto estamos aguardando um pos*ic*ionamento do Governo e ANVISA, o mercado ilegal comercializa os produtos livremente nos sites, lojas, comercio de rua em geral e nada é feito! Até quando Brasil? Vocês deveriam ser envergonhar pela demora e burocracia que impedem que contribuintes operem no Brasil. O Brasil realmente não é para amadores! Infelizmente, as empresas que querem operar nesse mercado dependem de vocês e, certamente, caso iniciem qualquer operação serão autuadas, prejudicadas, fiscalizadas e expostas. Diferentemente do que ocorre com o mercado ilegal, para o qual vocês têm virado as costas e não conseguem controlar. Tomem uma decisão sensata, permitam que as empresas possam comercializar seus produtos, recolher os impostos, gerar empregos... não permitam que o contrabando e mercado ilegal ocupem o espaço dos contribuintes que carregam esse país, e permitam que os consumidores possam ter acesso a produtos com maior qualidade! Regulamentem, autorizem, fiscalizem e impeçam que o mercado ilegal assuma o controle da operação desses produtos no país! O maior mal não é causado pelos produtos e dispositivos... o mal está em aceitar a inércia e na demora em regulamentar a comercialização dos produtos para que a comunidade/clientes e empresas possam usufruir de um ambiente seguro para consumir e comercializar os produtos" *sic*;

- “os Dispositivos Eletrônicos para Fumar (DEF), embora ilegais, já são uma realidade no Brasil, onde uma enorme quantidade de pessoas estão substituindo o habito de fumar por uma opção menos nociva à saúde. Por serem ilegais, milhões de pessoas estão utilizando produtos de procedência desconhecida, o que potencialmente aumenta os riscos de danos à saúde, além de aumentar o contrabando. Legalizando a comercialização estaríamos tendo maior controle do que é consumido no Brasil, além de aumentar a arrecadação de impostos. Um dos grandes problemas deste tipo de produto, é que o consumidor tem possibilidade de misturar substâncias indistintamente no tanque dos dispositivos, o que gerou por exemplo os inúmeros casos internações nos Estados Unidos recentemente, por utilizarem substâncias inadequadas. As grandes empresas deste segmento estão apostando cada vez mais em sistemas fechados, ou seja, onde o consumidor adquire um ""cartucho"" fechado, com uma quantidade definida e controlada de ingredientes, limitando a interação do consumidor e potencialmente reduzindo os riscos. Estas empresas, por serem idôneas, não entram ilegalmente no mercado do Brasil. Portanto uma boa opção portanto seria manter proibida a comercialização de sistemas abertos, e tornar legal os dispositivos de sistema fechado. Com isso além de reduzir os riscos atrelados ao produto, tornaria mais fácil a fiscalização e taxação” *sic*;
- “Os dispositivos eletrônicos para fumar apresentam um risco reduzido em relação ao cigarros convencionais e deveriam ser uma opção possível uma vez que mesmo com a alta tributação o consumo de cigarros mantém-se em um patar elevado” *sic*;
- “Os dispositivos eletrônicos para fumar preservam a saúde bucal, ajudam a parar de fumar. Crianças sempre estiveram vulneráveis ao uso de produtos de fumo, e os DEF não devem e não são destinados a crianças. Devemos observar que a possibilidade de preservar a saúde de usuários adultos de DEF, que impactam em menores gastos pelo SISTEMA ÚNICO DE SANDE - SUS” *sic*;
- “Os dispositivos eletrônicos para fumar, contribuem para o aumento de consumo do tabaco inalado em jovens e sobretudo adolescentes. A regulamentação irá facilitar esse consumo e contribuir para o aumento de tabagistas em nosso país” *sic*;
- “Os pods deveriam ser liberados, são 1000x menos prejudicial do que o cigarro! ” *sic*;
- “Os Pods e Vapes são algo revolucionário, a legalização deles no Brasil será algo incrível! Menos prejudicial do que um cigarro, algo que além de trazer redução de danos, será um novo mercado no Brasil, o que impulsionará ainda mais o nosso comércio” *sic*;
- “Para nós foi uma.melhora na consulta de cigarro” *sic*;
- “Parar de fumar é uma tarefa dificil eu fumo a mais de 13 anos e nao consigo” *sic*;

- “Parei de fumar através desse dispositivo, faço uso dele diariamente, mas infelizmente por não ser legalizado, fica difícil o acesso a informação para todos e estudos mais elaborados pelo Brasil” *sic*;
- “parei de fumar cigarro” *sic*;
- “Parei de fumar com DEF após 22 anos de cigarro. Acredito que a Anvisa irá reavaliar seu po*sic*ionamento quanto a proibição dos DEF, liberando-os para uso da população que queira utilizá-lo. Nos últimos meses, muitos médicos brasileiros falaram acerca dos DEF sem nenhum estudo cientifico revisado por pares e publicados em revistas ou periódicos acadêmicos sérios de saúde enquanto que, em outros países que já são mais de 80, os DEF já estão regulamentados. Se observarem inúmeros estudos de fontes neutras e seguras que os DEF podem alcançar até 95% de redução de danos em comparação ao cigarro convencional, este já é o maior motivo para a liberação dos DEF. Como exemplo, cito o órgão de saúde Inglês que indica os DEF como uma das alternativas para quem quer parar de fumar, superando inclusive a indicação de remédios para esse fim. O Brasil não pode mostrar ao mundo que é país atrasado e de favoritismo político. Por ter ciência que a Anvisa é o órgão regulador que pode liberar esse tipo de dispositivo, solicito que busquem informações e estudos realizados em países do mundo inteiro sobre os DEF e a regulamentação deles. Outro ponto que desejo destacar são os episódios de Evali associados ao uso do DEF. Entretanto, nos EUA onde aconteceram esses episódios, já ficou constatado que as pessoas acometidas fizeram uso de cartucho de THC contaminado com Acetato de Vitamina C do mercado negro. A regulamentação servirá, também, para que estabelecimentos comerciais de DEF sejam penalizados caso não cumpram com as normas e leis definidas, por exemplo vender a menores de idade, devendo ser punido severamente como per exemplo” *sic*;
- “Parei de fumar com o uso do cigarro eletronico. Estou a 1 ano e um mês sem fumar. Fiz exames e estou melhor do os resultados apresentados em exames anteriores” *sic*;
- “Parei de fumar com os vape e hoje estou buscando outras alternativas, melhorei minha disposição, respiração e consigo atividade fí*sic*a sem me sentir cansada. Acredito que pela minha experiência diária melhorou muito a minha qualidade de vida” *sic*;
- “Parei de fumar fazem 4 anos usando cigarro eletrônico tentei os métodos tradicionais porém sem sucesso, acabei conhecendo o "vape" que me fez parar de fumar hoje minha qualidade de vida está muito melhor, por isso sou a favor da liberação dos cigarros eletrônicos” *sic*;
- “Parei de fumar um só fumo o cigarro eletrônico, meus médicos em meus exames dizem que não tenho nem uma avaria . E parece que nem fumo. Fora

que me trouxe mais disposição e mais fôlego para praticar exercícios fí*sic*os do que quando fumava o cigarro convencional" *sic*;

- "Pelo sugestão do relatório a Anvisa esta indo totalmente na contramão de todos os países desenvolvidos, não faz sentido nenhum proibir o cigarro eletrônico e ter a venda cigarros comuns e narguiles em qualquer esquina que comprovadamente fazem bem mais mal ao corpo. Sou um ex-fumante, parei de fumar a mais de 8 anos graças ao vape e por experiência própria posso falar que me sinto bem melhor comparado a época que eu fumava(faço exame geral de saúde todos os anos). Proibir não vai diminuir o uso do aparelho pois mesmo proibido é encontrado em qualquer esquina e além disso deixa de arrecadar impostos e gerar empregos. Fora que a regulamentação ajuda a coibir aparelhos e líquidos piratas que seriam bem mais danosos a saúde. É um grande erro continuar com esta proibição" *sic*;
- "Penso que ha evidencias para que os dispositivos eletronicos de fumar sejam permitidos porem, regulamentados" *sic*;
- "Podemos ver que a proibição ao comércio destes produtos foi falha, eles já estão presentes em nosso país a anos ilegalmente o que apresenta um risco muito maior a saúde dos usuários do que a sua utilização, pois estão sujeitos a consumir algo que não sabem a procedência, existem diversos estudos em especial no Reino Unido apontando ser menos prejudiciais que os cigarros convencionais, não que não seja nocivo ou deva ser indicado o uso, o que precisamos e de uma regulamentação em cima dos mesmos e uma fiscalização rígida sobre quem de fato compra/vende para que os menores de idade não tenham acesso aos mesmos como já está acontecendo, a veiculação de propagandas sobre o mesmo também não e interessante a não ser que seja de forma educativa apontando como uma redução de danos, a proibição aumenta a curiosidade, dificulta o controle, não traz contribuições tributárias e expõe os usuários a malefícios devido a falta de controle de qualidade dos produtos, já vimos essa história se repetir várias vezes com várias substâncias, está na hora de aprendermos com os erros passados" *sic*;
- "Por experiência própria, posso dizer que os cigarros eletrônico me tiraram o vício dos cigarros de palha, o qual fumava constantemente, com o uso do vape fui notando uma melhora fí*sic*a por conta de parar o uso do cigarro tradicional, em 3 meses consegui deixar totalmente de fazer uso de tal substância, e, agora aos finais de semana, apenas, uso o vape sem nicotina" *sic*;
- "Positivo a regulamentação dos cigarros eletrônicos, melhor ter regulado do que de forma ilegal" *sic*;
- "precisamos da regulamentaçao, tem muitas fake news e desinformaçao sobre o conteudo que nao sao verdadeira e acaba confundido a cabeça das pessoas e até mesmo a minha" *sic*;

- “Precisamos regulamentar o uso, a comercialização e fabricação. A proibição vai na contramão do que está sendo feito mundialmente. além de cercear a opção cientificamente melhor e menos prejudicial para fumantes tradicionais. A opcao ao cigarro existe, e causa menos danos” *sic*;
- “Precisamos regulamentar o vape urgentemente, sendo que é uma redução de danos, comprovadamente comparado ao cigarro. Sendo regulamentado, diminuem as falsificações, desinformações e aumentam os estudos relacionados ao produto” *sic*;
- “Prezados, boa tarde. Submetemos à V.Sas. as contribuições anexas em busca de fortalecer cada vez mais o ambiente regulatório brasileiro. Pedimos, nessa oportunidade, que as nossas contribuições sejam, de fato, lidas e analisadas por V.Sas. A JTI se coloca à disposição para prestar quaisquer subsídios adicionais necessários a essa TPS. Atenciosamente, p.p. Marina Roversi Zago” *sic*;
- “Prezados, existem estudos científicos sobre o assunto. Acredito que vossa entidade precisa considerar pesquisas em outros idiomas. Segue anexo o estudo do Governo Alemão, veja a página 50, tabela 7 por favor. Dados científicos claros” *sic*;
- “Prezados, saudações! Gostaria de parabenizar a ANVISA por propor que o tema dos cigarros eletrônicos, que nome horrível ein, fosse debatido e possivelmente regulamentado. Gostaria também de continuar parabenizando pelo bom trabalho, mas infelizmente não é possível! Eu li 265 páginas de briga entre Anvisa e IT, o relatório foi feito contra a IT e não a favor da sociedade brasileira. Ao ler esse parecer, o sentimento de abandono, medo, trauma somente da possibilidade de não conseguir mais comprar o necessário para continuar no vapor e ter que voltar ao cigarro é tenebroso. Estou a 3 anos sem colocar 1 cigarro na boca, graças aos vaporizadores de líquidos. Por favor, não me façam voltar a fumar cigarro, não façam meu pai voltar a fumar cigarro. Não vou colocar nenhum artigo científico ou qualquer coisa do gênero, simplesmente com minha experiência própria e empírica. Afinal, como criar conhecimento do tema se é proibido a importação? ” *sic*;
- “Prezados, venho por este instrumento, argumentar contra a proibição de vapes e dispositivos para fumo, de forma que a falta de regulamentação abre espaço para o contrabando e a entrada do mercado de produtos de baixa qualidade (Dispositivos, e-liquids, acessórios, baterias, etc.). A manutenção da proibição de venda e importação também gera prejuízos aos cofres públicos, pois o Estado, nada obtém com a venda e circulação dessas mercadorias” *sic*;
- “Prezados, Apresento meus comentários sobre o tema como cidadão brasileiro, adulto e ciente da importância da atuação das autoridades reguladoras, especialmente as sanitárias, para influenciar diretamente na saúde e bem-estar da população em geral. O tema dos ""cigarros eletrônicos"" no Brasil tem sido muito espinhoso, contaminado por uma rede de desinformação (seja pela falta

de informações ou, veiculação de materiais que demonstram informações falsas ou incompletas). É fundamental que se debata esse assunto com a seriedade demandada e com responsabilidade, para garantir que nossos passos de hoje determinem um futuro seguro para a população brasileira. Infelizmente, o consumo de ""cigarros eletrônicos"" no Brasil é uma realidade que não pode ser evitada ou ignorada. Temos cerca de 2 milhões de consumidores adultos que já tiveram acesso a esses produtos, o que demonstra a existência de um mercado consumidor relativamente constituído. O acesso a esses produtos, por razões óbvias, se dá de forma ilegal e essa tem sido a exposição indevida a qual a população tem sido submetida. Na falta de produtos regulamentados, os brasileiros acessam ""cigarros eletrônicos"" sem qualquer garantia de qualidade do produto, expostos aos riscos atrelados ao desconhecimento da composição desses produtos que são vendidos sem qualquer controle sanitário. O resultado só pode ser desastroso e, na falta de movimentação da Anvisa e instituições competentes, estamos assumindo o risco de enfrentarmos uma epidemia resultante do consumo de produtos sem qualquer controle dos órgãos competentes. Somado a esses fatores, a falta de regulamentação para a comercialização desses produtos tem um impacto crítico de facilitação do acesso de menores de idade aos produtos que deveriam ser destinados exclusivamente aos adultos. Mais uma vez, recairia sobre os ombros da população brasileira colher os efeitos sobre a vida de nossas crianças e jovens do consumo de produto sem regulamentação, sem restrição e qualquer tipo de controle. As regulamentações aplicadas ao álcool e ao cigarro tradicional serviram, durante os seus anos de vigência, para efetivamente controlar esse acesso e trazer para o bojo do Estado a atribuição de tratar com cuidado e responsabilidade esses produtos. Não deve ser ignorado que o mercado consumidor potencial do produto efetivaria a geração de novos empregos no Brasil, captação de recursos por meio de tributação e outros. Ou seja, a atividade legalizada para comercialização desses produtos não só traria saúde e segurança para o público consumidor, mas seria também capaz de gerar efeitos relevantes para a economia brasileira. Enquanto mantemos o caminho mais simples de restrição total à comercialização do produtos, além dos efeitos potenciais sobre a saúde dos brasileiros, deixamos de preservar uma atividade industrial com capacidade de geração de renda e tributos. É urgente que a Anvisa olhe para o tema e opte pelo caminho adequado, ainda que árduo, de trabalhar em conjunto com os mais diversos setores da sociedade brasileira a fim de construir uma regulamentação responsável para o tema, a fim de buscar uma liberação inteligente do consumo. Antes disso, estaremos sujeitos aos efeitos incontroláveis do consumo desenfreado e desregulado desses produtos que é, cada vez mais, crescente. Temos no horizonte, com a regulamentação do tema, um mercado relevante que se encarregará de comercializar produtos que poderão entregar redução de

danos aos consumidores de cigarros tradicionais. Solução necessária para que, futuramente, possamos ver uma redução no número de fumantes e no impacto desses produtos na sociedade. Em conclusão, agradeço a oportunidade de dividir essas ideias e aguardo um po*sic*ionamento responsável e pujante da Anvisa, a fim de garantir que teremos um futuro saudável e seguro aos brasileiros" *sic*;

- "primeiramente ! a policia tem mais o que fazer ao inves que ficar preocupada com cigarro eletronico, uma coisa que o pais mau conhece e deixa parecer que o mesmo sejá tratado como grodas ! " *sic*;
- "Primeiramente gostaria de deixar claro que o uso do cigarro eletrônico já há 3 anos e nunca tive problema algum de saúde. Mais venho por meio desse comentário pedir que vejam melhor tudo aquilo que ja foi dito e feito em relação ao mesmo, pois quanto menos pessoas fumando cigarro convencional, menos mortes teremos! desde ja obrigado pela oportunidade que foi dada há nós da comunidade vape! Vaporar é Saúde, fumar mata! " *sic*;
- "Primeiramente vale ressaltar que o Relatório Parcial de Análise de Impacto Regulatório Dispositivos Eletrônicos para Fumar foi construído com viés claro do po*sic*ionamento e opinião da área técnica sobre o assunto, de proibir os DEFs no Brasil. Os vícios da narrativa são explícitos. Estudos científicos internacionais das empresas fabricantes e também de pesquisadores externos, que demonstram os pontos abaixo sobre os DEFs foram totalmente ignorados: - Reduzem em percentuais acima de 90% a emissão de compostos nocivos; - Diminuem a toxicidade se comparados a cigarros convencionais; - O uso dual ocorre somente por um período inicial e curto; - Não há impacto significativo na cessação; - Adição de flavorizantes não característicos é mandatório em alguns, devido ao processo de manufatura do produto e aquecimento; - Pareceres de agências governamentais que liberam o uso dos DEFs e possuem uma regulamentação vigente e que funciona ficaram de fora. Em relação as referências citadas, mais da metade são links de legislações do Brasil, do site da Anvisa, associações, FDA e OMS. Já em relação as referências técnicas de estudos científicos, várias são repetidas ao longo da lista de referências, até 4 vezes; e outras tantas estão incompletas. Diante do exposto acima considero o relatório tecnicamente pobre, o mesmo deveria ser refeito, tendo em vista a importância deste assunto para a sociedade brasileira" *sic*;
- "Primeiramente, destaca-se que o relatório sobre os dispositivos eletrônicos de fumar é unilateral e repetitivo. Os inúmeros artigos e comprovações cientificas disponíveis não foram considerados para a construção do relatório. Nota-se a imparcialidade dos autores em escrever o texto. O relatório não menciona as principais diferenças entres os dispositivos e-líquidos daqueles de tabaco aquecido, uma vez que ambos são muito diferentes e os possíveis danos causados aos consumidores também é distinto. O relatório deveria diferenciar claramente os riscos de cada DEF. A legalização dos DEFs deve ser realizada de

forma categorizada, diferenciando assim os dispositivos eletrônicos, como e-líquidos, dos dispositivos de tabaco aquecido. Fumantes ativos de cigarro convencional possuem consciência dos danos causados pelo produto, devido a divulgação destes danos nas próprias embalagens. O elevado número de compostos nocivos ou potencialmente nocivos é gerado através da combustão do tabaco. Entretanto, os dados científicos amplamente divulgados atualmente relacionados a diminuição da geração de compostos nocivos através do aquecimento do tabaco foi desconsiderado. Diante deste cenário, consumidores de cigarro convencional devem ter o direito de optar por produtos de risco reduzido, uma vez este consumidor não queira parar de fumar. Inúmeros brasileiros já utilizam os DEFs, principalmente aqueles dispositivos e-líquidos. Mesmo que a venda de DEFs é proibida no Brasil, como estes dispositivos estão disponíveis para venda no Brasil? O Brasil já comercializa, de forma ilegal, os dispositivos eletrônicos de fumar, sem nenhuma legislação, diretriz, comprovação de qualidade ou ainda arrecadação de impostos. Mencionar que a comercialização legal dos DEFs incentiva adolescentes a iniciar a fumar é infundada, uma vez que, por exemplo, cigarros convencionais e as bebidas alcoólicas são proibidos para venda para menores de 18 anos há muitos anos no Brasil. Legalizar e autorizar a comercialização dos dispositivos de tabaco aquecido permite a criação de diretrizes, restrição e direcionamento para a sociedade, limitando assim o uso por parte dos consumidores, assim como já vem sendo realizado para o cigarro convencional e bebida alcoólica, como bem mencionado anteriormente. Legalizar a comercialização do dispositivo de tabaco aquecido dá o direito ao consumidor de optar por um produto não contrabandeado, e com as condições mínimas de qualidade. Por fim, inúmeros países desenvolvidos regulamentaram os dispositivos de tabaco aquecido. Essa autorização e regulamentação se deu com base em comprovação científica amplamente disponível atualmente. Porém, o relatório despreza a autorização e o parecer de órgãos internacionais governamentais como FDA, para comercialização de DEFs" *sic*;

- "Primeiramente, me apresento. Sou Luiz (…). Tenho 42 anos, 21 de fumante e a 6 no vape. O 1o vape, adquirido na França, mudou minha concepção sobre o cigarro. Diversas tentativas frustradas de largar. E larguei, ou melhor, substitui. Obviamente, países como Inglaterra estão muito mais avançados nos estudos como ofertar cigarro como contenção de danos. Meus resultados f*ísic*os são outros após o uso diário do vape, inclusive o que me salvou do COVID. Bom, faço uso, indico, recomendo e entendo a preocupação sobre ser uma porta de entrada para não fumantes. O vape deve ser regularizado exatamente por este ponto. Bom, coloco-me à disposição para apresentar o meu relato e compartilhar a experiência em outros países onde estive. Obrigado pelo espaço. " *sic*;

- “Produtos de grandes empresas são controlados, quando não existe controle o mercado é tomado por empresas que não possuem qualidade” *sic*;
- “Proibição dos vapers” *sic*;
- “Proibir a comercialização e/ou o uso dos cigarros eletrônicos não impedem o seu uso. Vide o uso de outros produtos infinitamente mais nocivos tais como, maconha, cocaína, ecstasy, LSD, heroína, crack,.. Porém, a regulamentação do cigarro eletrônico traria segurança aos usuários, vez que todos poderiam checar a procedência dos produtos, bem como sua comercialização, além de estar sujeita a tributação, dificultaria o uso por menores de idade. Por fim, quanto à nocividade dos cigarros eletrônicos, países mais avançados em seus estudos, como a Inglaterra, por exemplo, já entendem que possuem risco significativamente reduzido em comparação aos cigarros convencionais, tanto que, em algum hospitais, apresentam os cigarros eletrônicos como meio de largar o tabagismo, podendo inclusive adquirir alguns cigarros eletrônicos dentro do próprio hospital” *sic*;
- “Proibir não é a solução. Aprovar a comercialização de dispositivos eletronicos, com comprovação científica de potencial para modificação de riscos como o IQOS , regulamentando estes de forma correta é a alternativa que mais garante os direitos da nossa sociedade e a protege pela perspectiva da saúde pública” *sic*;
- “Proibir vape em locais fechados” *sic*;
- “Qual o sentido de proibir os cigarros eletrônicos e ainda permitir a venda do cigarro convencional? Sabe-se que o cigarro comum causou e causa milhares de mortes e doenças graves a dezenas de cidadãos brasileiros, então por que agir com hipocrisia? Este seria um argumento lógico, mas acima disso cabe o argumento moral, que seria o de que não cabe ao Estado proibir algo que causa dano somente a pessoa que por livre vontade escolhe usar tal produto, afinal, sem vítima sem crime! Deixem de ser totalitários e atrasados, a venda dos Vapes geram mais empregos que vocês podem contar. Regularizem, taxem, mas deixem ser vendidos. Já presenciei vários amigos largando o fumo 100% começando pelo Vape” *sic*;
- “Quando a ANVISA vai sair do arcondicionado e ir pra rua ver a realidade? Politicas anti drogas nao funcionaram, mais da metade do cigarro do pais é contrabandeado e vocês acham que a probiçao vai inibir o cigarro eletronico? Já não inibiu, isso já é uma realidade, mas hoje opera na ilegalidade, alimentando o crime organizado e gerando ZERO imposto pro país. Tampar o sol com a peneira não vai mudar isso, muito melhor é liberar com regulação que garanta padroes de qualidade de um produto que faz menos mal que cigarro ou alcool. Se ANVISA tivesse conectada com a realidade e tivesse critério isonomico considerando cigarro e bebida já teria liberado” *sic*;

- “Quando morei na Inglaterra, observei um aviso no posto de saúde que o governo daria um voucher de 100 libras para quem gostaria de trocar o cigarro convencional pelo cigarro eletrônico” *sic*;
- “Que toda a iniciativa para redução de cigarros que causam doenças as pessoas é bem vindo” *sic*;
- “Quem quiser fumar deixa fumar cada sabe o mal que faz a saúde” *sic*;
- “Quero contribuir com meu depoimento. Fumei por 15anos, minha saúde estava péssima, nesse período fiz 3 tentativas de largar usando goma de mascar, adesivo, acupuntura e acompanhamento p*sic*ólogico mas todas sem sucesso. Já tinha desistido e me conformado com os graves problemas de saúde que sofreria futuramente, pois já haviam iniciado e eu fumava cada dia mais sem perceber me prejudicando cada vez mais e todos ao meu redor. Foi quando conheci o vape, me interessou bastante, mas por não querer sofrer uma nova decepção na tentativa de largar o cigarro e por motivos financeiros, pesquisei bastante, por 3meses, diariamente, onde conclui que valeria a pena a tentativa, pois era muito promissor e a redução de danos era gigantesca. Desde o primeiro uso do vape até hoje não fumei mais, 2anos e meio sem cigarro, hj tenho nojo! Meu sono melhorou, minha respiração, meus problemas circulatórios, minha gastrite, aliás não faço mais uso de ranitidina e pantoprazol 2x ao dia, simplesmente sumiu a dor no estômago. Agora tenho mais paciência e disposição para todas minhas atividades diária, inclusive as f*ísic*as, agora tenho fôlego. São inúmeras melhoras em minha vida após abandonar o cigarro e iniciar no vape! Iniciei com o maior teor de nicotina 50mg e venho reduzindo desde então, hoje uso 10mg e pretendo esse ano chegar a 0mg, ou seja, o vape me possibilitou fazer o caminho inverso ao vício do cigarro. É de extrema importância social a liberação e regulamentação dos vapes, gastamos uma fortuna com SUS e previdência para tratar centenas de doenças crônicas causadas pelo tabagismo , gerando um enorme impacto social. Por favor, peço encarecidamente, não proibam essa alternativa ao cigarro, pois ela fará grande diferença na sociedade pois a redução de danos é imensa comparando ao cigarro e impactará fortemente na redução de custos para o sistema de saúde e previdência, além de salvar vidas! Tenho certeza que o vape salvou a minha! Obrigado pela atenção! ” *sic*;
- “Quero relatar aqui a mina experiência com o cigarro eletrônico (vape). Comecei a fumar aos 22 anos de idade, mais percebi que estava me fazendo muito mal, e encontrei no Vape uma maneira mais segura de parar de fumar. Hoje eu uso a quantidade mínima que é de 0,3 mg de nicotina. Percebi uma melhora gritante na minha saúde, disposição, ausência de mau cheiro que antes o cigarro comum causava. Então o Vape fez com que eu parece de fumar o cigarro comum. O Vape é muito mais prazeroso de se usar pois seus líquidos possuem diversos sabores” *sic*;

- “Rapaz eu fumo vape a 6 anos e nunca tive nem um problema respiratório e faço exame cada 3 vez ao mês para ver como está. Então eu sou a favor ao uso do cigarro eletrônico” *sic*;
- “Regulamentação dos cigarros eletrônicos no Brasil. Se faz importante,porquê o cigarro eletrônico foi criado com o objetivo de ser menos prejudicial comparado ao cigarro de combustão. Óbvio que o cigarro eletrônico não é 100% seguro. Porém por experiência própria fumei por 17 anos cigarro de combustão. E tinha uma vida pesada e cansada. Hoje usando todos os dias o vape. Tenho uma vida muito melhor. Prático musculação tenho disposição. Não tenho fedor não encomodo ninguém ao meu redor com mau cheiro q o cigarro de papel produz. Parei por completo com o cigarro de combustão. Gosto da nicotina ela faz bem para o meu cérebro. Me ajuda no foco” *sic*;
- “Relatorio atende perfeitamente a condição na qual tratamos o produto atualmente, se trata exclusivamente de redução de danos, onde estamos livrando pessoas da incineração do tabaco para a vaporização controlada de nicotina de acordo com seu organismo, que nos permite viver o mais próximo do mundo sem nicotina” *sic*;
- “Relatório com embasamento técnico que nos permitiria avançar na regulamentação dos cigarros eletrônicos em geral, que apresenta risco reduzido para a saúde e podem contribuir para um país com menos fumantes” *sic*;
- “Ressalto que é necessária a aprovação dos dispositivos e regulamentar diferente do proposto que é só aprovar ou não aprovar” *sic*;
- "Sabe-se que os cigarros eletrônicos são fabricados, distribuídos, comercializados e consumidos principalmente por um público jovem e adulto desde o ano de 2003. Os três principais componentes são: uma bateria recarregável, um atomizador e um cartucho. Os cartuchos contém diversas substâncias, tais como: propilenoglicol, glicerina, água, nicotina e flavorizantes (que conferem sabor e aroma). Contudo algumas dessas substâncias são consideradas prejudiciais à saúde pela exposição através da vaporização durante o consumo. Alguns interessados defendem que a política de proibição da comercialização e propaganda de cigarros eletrônicos no Brasil afete a liberdade e a autonomia daqueles que desejam consumi-los. Porém, no Brasil, desde 2009 a comercialização, importação e propaganda de cigarros eletrônicos está terminantemente proibida. É muito importante a decisão da ANVISA de recolher informações da sociedade científica sobre este tema, que deve apontar possíveis malefícios e problemas causados pelo uso dos cigarros eletrônicos ao organismo, onde o sistema respiratório seria, a priori, o mais comprometido. Os relatos na literatura científica apontam na direção de diversas evidências de que a exposição e o contato com os vapores advindos destes dispositivos, tanto direta quanto indiretamente, são prejudiciais. Pesquisas levantam a hipótese de que há dados suficientes que comprovam que o consumo do conteúdo destes

dispositivos promovam processos fisiopatológicos de agressão e inflamação do epitélio respiratório, levando assim a patologias relacionadas à inflamações, metaplasia, desregulação de funções essenciais para a homeostasia pulmonar, como a produção e clearance do muco para uma resposta eficaz aos agentes patogênicos. Contudo, são necessárias mais pesquisas para delimitar com mais exatidão os malefícios relacionados à composição dos cartuchos acoplados aos cigarros eletrônicos, com componentes químicos presentes e suas transformações no processo de vaporização, o tempo de exposição e a rotina de consumo destes produtos. É necessário portanto que trabalhos futuros se debrucem em analisar todas as substâncias adicionadas aos cigarros eletrônicos, para que sejam minuciosamente estudados e seus efeitos no organismo possam ser esclarecidos, bem como para que o seu consumo e principalmente, sua eventual regularização, seja considerado seguro. Um processo de regularização sem estes dados bem estabelecidos e comprovados, seria extremamente irresponsável e é tarefa da ANVISA não permitir que isso aconteça, já temos problemas demais de saúde pública com os cigarros convencionais e suas variações que envolvem o fumo, todos os esforços no sentido de evitar mais danos e consequências à saúde pública são muito bem vindos" *sic*;

- "Sabido que o uso dos cigarros eletrônicos são uma porta de entrada para o uso do tabaco e que a infância e a juventude são etapas fundamentais para a formação de hábitos saudáveis, evidencia-se a importância da Alternativa 2 "Manutenção das proibições estabelecidas pela RDC nº 46/2009, com o aprimoramento do instrumento normativo e a implementação de ações adicionais não normativas." Para a redução da oferta dos DEF e o alcance do objetivo específico de diminuir a iniciação de crianças e adolescentes ao tabagismo. Ademais, no que tange a formação de hábitos e a sedução publicitária do uso de tabaco e DEF para a juventude, é importante situar também um critério de vulnerabilidade a respeito da saúde mental e bem-estar de jovens no Brasil sendo um fator relevante pela promoção de tomada de decisões não saudáveis na busca por esse bem-estar. Segundo levantamento da UNICEF, realizado com uma média de 77 milhões de jovens, metade desses jovens sentiram a necessidade de pedir ajuda em relação á saúde mental no último ano[1]. Em 2021 em uma pesquisa também realizada pela UNICEF com 21 países, entre eles o Brasil, destaca-se que 22% dos adolescentes e jovens de 15 á 24 anos se sentem deprimidos ou com pouco interesse em realizar atividades[2]
  [1]https://saude.abril.com.br/mente-saudavel/saude-mental-de-criancas-e-adolescentes-piorou-na-pandemia-alerta-unicef/
  [2]https://www.unicef.org/brazil/comunicados-de-imprensa/metade-dos-adolescentes-e-jovens-sentiu-necessidade-de-pedir-ajuda-em-relacao-a-saude-mental-recentemente" *sic*;

- “Saudacoes. Com todo respeito, entendo perfeitamente que o termo ´´fumar´´ gera uma ligação negativa e imediata ao Tabaco em si, mas vaporar nao quer dizer a mesma ´´coisa´´, e de fato, esse mercado VAPE oferece sim um amplo ´´mundo´´ de ´´perfeiçoes´´ que podem ser tomadas com acoes diretas de controle para aperfeiçoar o contexto geral contra o tabagismo em si, pois ai sim, tabagismo remete ao tabaco em si, e vapor ou vaper ja nao, pq por sua vez oferece ate a possibilidade de se utilizar 00%MG de nicotina ... 1% a 5% ... muito menos que a industria de cigarros, charutos etc ... Ainda, colocaria o controle disso na mao da ANVISA E DA RECEITA FEDERAL DIRETAMENTE, com participacao oficial do MPF a fim de relamente fazer valer as normas que virem a ser aplicadas. Tambem, o primeiro estudo a levantar e aprovar, seriam ja as ´´fabricantes´´ oficiais no mundo, exemplo Vaporesso, GeekVape, Uweel etc ... e de POD´s DESCARATVEIS NIKBAR, IGNITE , BAIDE (TODAS CHINESAS) , mas porem com Grande experenica e termo ÉTICO E RESPONSÁVEL. EM FIM, porque bloquear centenas de milhares de empregos diretos e indiretos? se podemos juntos somar forcas e chegar ao um bom senso sem mimimi .... ofereco-me a contribuir mais se precisar sobre NOMES DE FORNECEDORES PIONEIROS DESSE MERCADO, E A APOIAR A CAUSA POSITIVA QUE VIEREM A QUERER IMPLANTAR ... APOIO TOTAL, e em caso de nao haver um parecer favoravel em tocante a regulamentacao ou venda etc ... seria uma pena , porque centenas de milhares de empregos e oportunidades seria perdidos, em meu caso +1 desempregado, pai de familia” *sic*;
- “SCOHRE, an International Association of independent experts on Smoking Control & Harm Reduction, including scientists from all sectors: medical doctors, policy experts, behavioural experts, academics, and professionals, with the ambition to contribute to a constructive dialogue leading to more effective policies for the control of smoking and its detrimental effects to the society. - Public Health England has introduced vaping as a means to quit smoking and reduce the risk for cancer. According to the latest report (February 2021) on Vaping in England (1) and the evidence update for smoking cessation prepared by King’s College London, there is strong evidence that nicotine vaping products are effective for smoking cessation and reduction. The highest quit rates (74%) were observed when the quit attempt involved the use of a licensed medicine for smoking cessation and a vaping product one after another. Using a vaping product remains the most popular aid used in a quit attempt. In 2020, 27.2% of people used a vaping product in a quit attempt, compared with 15.5% who used Nicotine Replacement Therapy (NRT) over the counter or on prescription (2.7%) and 4.4% who used varenicline. - There is already a clear proof-of-concept for tobacco harm reduction in Sweden and Norway. In Sweden, smoking has fallen to 7% of adults, close to the EU’s target for 2040, i.e. daily smoking 5%. Lower smoking rates have translated to lower levels of cancer and other serious

diseases in Sweden, especially among men, the main snus users. Smoking is down to 1-2% among young women in Norway now – signaling the emerging prospect of a smoke-free generation. -The US National Cancer Institute (2) funded a research analysis on the changes in cigarette sales in Japan over the same period as new tobacco products were launched showing a significant decline in cigarette sales. It is hard to know if the findings in Japan can be replicated globally, but reported sales trends in other markets where HTPs have been introduced show a similar inverse association between cigarette and HTPs sales. - According to a study funded by the German Cancer Aid ("Deutsche Krebshilfe") (3), even if all measures are implemented in combination (regulatory, tax & pricing, awareness campaigns, etc.), the 5% target seems unlikely for Germany when the starting point is close to 19% for men and 13% for women, a lot lower that the mean European of 25%. Notes/Bibliography: 1. Vaping in England: an evidence update including vaping for smoking cessation, February 2021, A report commissioned by Public Health England. Ann McNeill, Leonie Brose, Robert Calder, Erikas Simonavicius, Debbie Robson. King's College London. 2. What Is Accounting for the Rapid Decline in Cigarette Sales in Japan? K. Michael Cummings, Georges J. Nahhas and David T. Sweanor. International Journal of Environmental Research and Public Health (2020); DOI: 10.3390/ijerph17103570, funding support from grants from the US National Cancer Institute (P01 CA200512, P30 CA138313). 3. Impact of Tobacco Control Policies on Smoking-Related Cancer Incidence in Germany 2020 to 2050 - A Simulation Study. Thomas Gredner, Tobias Niedermaier, Hermann Brenner, and Ute Mons. American Association for Cancer Research (2020); DOI: 10.1158/1055-9965.EPI-19-1301, Published Online First May 26, 2020, funded by the German Cancer Aid ("Deutsche Krebshilfe"), grant number 70112097" *sic*;

- "Se o produto já uma realidade no Brasil, sou a favor da regulamentação para que o consumidor tenha acesso a um produto legal e o país arrecada os impostos inerentes" *sic*;
- "Segundo a familiares terem sua vida mais saudável após a trocA pelo eletrônico sou a favor da legalização" *sic*;
- "Segundo alguns estudos no nosso país, o cigarro eletrônico contem mais de 80 substâncias tóxicas, enquanto o cigarro convencional, mais de 4700. Acredito que ao vaporar, não temos o famoso fumante passivo, que é um fator inevitável pra quem convive com fumantes. Eletrônico não amarela os dentes, não deixa cheiro e vejo como um fumo mais passivo" *sic*;
- "Sempre utilizei dispositivos mais avançados, que apresentam sistemas de segurança em questão de explosões de bateria e não existe a inalação de gases da bateria nestes equipamentos uma vez que a bateria fica em compartimentos separados" *sic*;

- “Senti falta das evidências científicas que mostram que estes produtos tem menor exposição a tóxicos em comparação com os cigarros convencionais pelo fato de não serem queimados. Certamente a ANVISA tem acesso a estes estudos mas não os considerou. Além disso o Relatório apresenta a Alternativa 2 como alternativa sugerida, que não irá acabar com o problema de o contrabando continuar ganhando espaço no Brasil e jovens utilizando estes produtos que não possuem nenhuma fiscalização e a ANVISA não tem conhecimento de seus ingredientes. Já sabemos que a proibição não resolve o problema, então por que não regulamentar e oferecer produtos que sigam uma legislação? ” *sic*;
- “Ser a Anvisa não regulamenta para uma eventual fiscalização... Vai ser uma bomba que vai aumentar a cada Ano. Principalmente sobre uso indevido pelos menores de idade. O uso para tratamento de fumantes” *sic*;
- “Sim, sou a favor da liberação”
- “Simplesmente acho uma falta de comprometimento com a sociedade, já evoluída não aceitar novas tecnologias de diminuição de danos como a do cigarro eletrônico, tendo em vista que milhares de pessoas morrem todos os anos em nosso país através do uso do cigarro tradicional. Eu fumava 3 carteiras de cigarro por dia em média. Mesmo quando eu lavava meus braços, trocava de blusa, lavava o rosto ou tomava banhos após um dia de trabalho e muito cigarro, minha filha ficava doente regularmente. Até que um dia meu relacionamento tava em jogo, minha esposa praticamente obrigava ali a parar de fumar, ela não aguentava mais o cigarro que eu fumava. Foi neste momento que procurei alternativas e me deparei com o cigarro eletrônico, foi a melhor coisa que me aconteceu para parar o vício do cigarro. Com o cigarro eletrônico, além de ter um sabor superior e ser vapor e não fumaça, eu me sentia mais vivo, consegui voltar a fazer atividades f*ísic*as sem cansaço. Fiz exames pulmonares e estou bem, estudei sobre produtos originais pois essa informação não tinha sido aberta pelos nossos órgãos fiscalizadores e hoje sou um usuário experiente. Estou há quase 4 anos usando dispositivos eletrônicos para parar de fumar e me sinto feliz por não ocasionar mais danos a minha família e a mim mesmo. Por favor pessoal, pensem nas pessoas, em nós que estamos aqui do outro lado. A gente merece evoluir e viver uma vida menos prejudicial. Ajudem de verdade a gente aprovando a comercialização do cigarro eletrônico no Brasil” *sic*;
- “Sinalizo que desejo a liberação de comercialização, consumo e produção do item. Assim como demais produtos de consumo, como bebidas alimenticios, claro resguardando maioridade 18anos. Não faz sentido algum a proibição. Em todos os outros lugares do mundo esse item é comercializado livremente” *sic*;
- “Só peço que o VAPE seja liberado. Sou usuário do VAPE, ex-fumante e o VAPE me ajudou a largar o vício. Por favor, só peço que liberem o comércio e uso” *sic*;
- “Só quero contribuir dizendo que, depois de 50 anos de tabagismo, apenas com os cigarros eletrônicos é que consegui parar de fumar. Para mim, foi e continua

sendo fantástico. A melhor invenção para quem quer ou precisa parar de fumar" *sic*;

- "só temos a oferta desses dispositivos sendo vendidos no mercado ilegal, sem a certificação da anvisa. os mesmo não apresentam nenhuma conformidade com a anvisa. a regulamentação coloca a disposição dos consumidores produtos legais chancelados pela anvisa" *sic*;
- "Sobre a descrição dos e-líquidos feita na pagina 14, está incorreta a informação referente à composição conter THC ou Canabidiol na fórmula" *sic*;
- "Sobre o cigarro eletrônico, temos no Brasil empresas serias que pagam seus impostos em dia e totalmente habilitadas a fabricação destes produtos, com todos os controles e qualidade necessária para atender os consumidores, que hoje são mais de 2 milhões no Brasil, no entanto todo este consumo é de produto ilícito, sem qualquer controle de qualidade ou recolhimento de imposto" *sic*;
- "Sou favor da liberação e legislação dos dispositivos eletrônicos para fumar" *sic*;
- "sou 100% a favor da liberaçao pois so se tem beneficios com isso" *sic*;
- "sou a favor a liberação dos dispositivos eletrônicos, pois será tbm uma forma de informar a população as empresas serias que comercializam esses produtos e por consequência diminuir o risco que existe no uso de produtos de origem desconhecida e que possam causar algum dano a saúde" *sic*;
- "Sou a favor da alternativa 3 - Permissão de comercialização" *sic*;
- "Sou a favor da legalização" *sic*;
- "Sou a favor da liberação da comercialização de Dispositivos Eletrônicos para Fumar (DEF) " *sic*;
- "Sou a favor da liberação da venda do cigarro eletrônico no Brasil, pelo simples fato de que a proibição não impede em nada o seu uso, gerando um efeito pior do que se fosse liberado, considerando que as pessoas hoje utilizam um produto ilegal, sem controle de qualidade. A liberação dará opção para quem quiser usar, consumir um produto que tenha um processo de qualidade verificado, além de trazer impostos para o país, já que o uso de produtos ilegais impede a retenção de impostos. Atualmente se você sai em qualquer bar no País é possível ver dezenas, centenas de pessoas adquirindo esse produto, provando que a proibição não muda em nada o fato de as pessoas consumirem. A liberação dará o direito de escolha do cidadão em consumir um produto legal e tenha controle de qualidade" *sic*;
- "Sou a favor da liberação de comercio e fabricação de dispositivo eletronicos de fumar. A liberdade de escolha e um direito de todos e a anvisa não pode retirar esse direito" *sic*;
- "Sou a favor da liberação do mercado de cigarros eletronicos, em linha com o que países mais desenvolvidos (EUA, Inglaterra, Canada) estao fazendo. No Brasil especificamente, já é possível encontrar cigarros eletronicos (seja venda, ou seja consumo) em qualquer lugar. Como cidadã, acredito que o consumidor tem o

direito de consumir alguma oferta que seja regulamentada pelo governo e que tenha um padrão de qualidade comprovado" *sic*;

- "Sou a favor da liberação do uso de Vape" *sic*;
- "Sou a favor da liberação dos dispositivos eletrônicos para fumar no Brasil. Acredito que a liberação será benéfica pois vai assegurar produtos de boa qualidade no Brasil, tendo em vista que se continuar proibido o comercio vai acontecer de qualquer jeito, porém sem regulação. Obs: o cometercio de vape no Brasil só cresce, independente das leis proibindo o mesmo, no patamar que está hoje, é impossível lutar contra o comércio desses produtos no país. " *sic*;
- "Sou a favor da liberação dos dispositivos eletrônicos" *sic*;
- "Sou a favor da regulamentação do cigarro eletrônico no país" *sic*;
- "Sou a favor da regulamentação pois hoje ocorre muito o uso de dispositivos que são comercializados de forma ilegal podendo assim comprometer a saúde de seus usuários. Regulamentando os dispositivos e tendo a devida fiscalização, essa comercialização estará gerando recursos através do recolhimento de impostos e entregando ao consumidor um produto mais seguro, pois o uso é inevitável" *sic*;
- "Sou a favor da regulamentação visto que não temos um controle muito forte quanto" *sic*;
- "Sou a favor da regulamentação" *sic*;
- "Sou a favor da regulamentação. Devido ao uso do cigarro eletronico parei de fumar a 2 anos os cigarros tradicionais. Obtive melhoras absurdas em relação a saude , como melhor respiração,enxaquecas. Cigarro eletronico deve ser 1 opção a mais oara a luta contra o tabagismo. Sabemos que a proibição so vo aumentar o uso descontrolado e de maneira indevida a utilização do msm. Com a regulamentação e fiscalização o uso sera mais controlado e com uma seria fiscalização do uso do equipamento" *sic*;
- "Sou a favor da venda e liberação de eletrônicos para fumar para uso de maiores de idade" *sic*;
- "Sou a favor de liberar e venda do cigarro eletronico no Brasil pois vai ajudar a gerar empregos, impostos e inclusive na saude pois é menos nocivel a saude" *sic*;
- "Sou a favor do cigarro eletronicos pois é uma forma do fumante amenizar a dependencia do cigarro" *sic*;
- "Sou a favor do processo regulatório para a liberação de cigarros eletrônicos no Brasil" *sic*;
- "Sou a favor do uso de cigarros eletrônicos" *sic*;
- "Sou afavor da liberação dos cigarros eletrônicos nós Brasil. A venda, xomercializar, e dist deve ser realiza pela Souza Cruz/ BAT BRASIL" *sic*;
- "Sou cidadão brasileiro, médico, me assusto com o número de jovens e de pessoas que nunca fumaram cigarro convencional, estão agora fumando esses dispositivos acreditando que são seguros e que não causam mal. Teremos no

futuro um grande número de pessoas com problemas de saúde decorrente do uso desses dispositivos. Eles portanto devem sem proibidos" *sic*;

- "Sou completamente a favor da legalização e regulamentação dos cigarros eletrônicos. Eu consegui largar o cigarro (fedorento) tradicional, depois de 3 anos tentando sem sucesso, com a ajuda do cigarro eletrônico (vape) no dia 29 de Abril de 2021. Sou grato pela minha decisão e oportunidade de conseguir largar o cigarro com a ajuda do vape e hoje há mais de 1 ano sem fumar. Fico desapontado com o fato do vape ainda ser proibido no Brasil, já que em paises mais avançados já regulamentaram e comprovaram que o efeito nocivo é bem menor com o uso adequado do vape em comparação ao cigarro tradicional. E eu como cidadão brasileiro pagador de MUITOS impostos, e dependente da nicotina, creio que tenho o direito de escolher a melhor opção para a minha própria vida, mesmo se o vape ainda fizesse o mesmo mal que o cigarro tradicional. E para a administração da nicotina, o vape é muito mais eficiente, pois eu posso escolher a quantidade de concentração de nicotina que uso. Se o cigarro tradicional é permitido, por que não o cigarro eletrônico? Concordo que deve ser um produto destinado somente à adultos fumantes e para tal deve ser regulamentado para coibir comércio ilegal e uso por menores de idade. Minha namorada também largou o cigarro graças ao vape e mais inúmeras pessoas que conheço também. #VAPESALVAVIDAS" *sic*;
- "Sou ex fumante e parei de fumar com DEF depois de mais de 30 anos de cigarro. A Anvisa deve rever seu po*sic*ionamento sobre os DEF liberando o uso para a população. No ultimo período muitos médicos apareceram falando sobre DEF sem o mínimo de embasamento cientifico sendo que em outros países que são mais de 80 os DEF são regulamentados. Se observem inúmeros estudos de fontes neutras e seguras que os DEF podem alcançar até 95% de redução de danos em comparação ao cigarro convencional. O órgão de saúde Inglês usa DEF como alternativa ao cigarro e remédios para parar de fumar. O Brasil não deve mais uma vez mostrar ao mundo que é país de regresso\atraso e de favoritismo político. Ciente que a Anvisa é o órgão que regulamenta esse tipo de dispositivo peço que se espelhem em países do Mundo inteiro onde já existem estudos independentes utilizados sobre os DEF e a regulamentação deles. Também fala-se em Evali associada ao uso do DEF mas nos EUA onde aconteceu os episódios já foi comprovado que as pessoas atingidas estavam fazendo uso de cartucho de THC contaminado com Acetato de Vitamina C do mercado negro. A regulamentação serve também para que sejam penalizados os que não cumprirem com as normas e leis definidas, por exemplo vender a menores de idade deve ser punido severamente como per exemplo" *sic*;
- "Sou ex fumante, fumei durante 10 anos cerca de um maço de cigarro por dia, há quase dois anos troquei pelo cigarro eletrônico. Nesse período senti um de

dois anos vários aspectos melhoram, disposição, folego, paladar, olfato e etc. Se o cigarro normal é permitido, não vejo pq não liberar o cigarro eletrônico" *sic*;

- "Sou ex fumante, só consegui parar de fumar através do uso de vaporizador, e NÃO UTILIZO NICOTINA no líquido que vaporo. Sou professor universitário e recomendo a meus alunos que PAREM DE FUMAR e digo que me livrei do cigarro utilizando o vaporizador. Minha escolha foi baseada em estudos e decisões de autorização do uso do vape em países como Reino Unido e Espanha. Após ler o relatório da ANVISA, fiquei revoltado, pois está claro que faltou entendimento técnico sobre o assunto, Na minha opinião o vape salva vidas e a ANVISA não tem capacidade de entendimento deste assunto. Seguem artigos como colaboração" *sic*;
- "Sou ex fumante, usuário de vape a 4 anos e após começar a utilizar o dispositivo, obtive uma melhora significativa na saúde, faço exames todos os anos! Busco sem utilizar produtos de qualidade e de procedência, sem usar produtos falsificados ou pod descartável" *sic*;
- "Sou ex-fumante, usei diferentes tipos de cigarro eletrononico para parar ajudar a parar de fumar. Conheço varias pessoas que usam cigarros eletronicos, nenhum deles se tornou consumidor de cigarros convencionais. Do contrario, conheço fumantes que diminuiram siginificativamente ou pararam com o consumo de cigarros normais por causa dos cigarros eletronicos. Há uma imensidão crescente de pessoas usando cigarros eletronicos sem regulamentação alguma, com alto risco de produtos indevidos e de baixa qualidade estarem sendo usados, sem fiscalização nenhuma. A regulamentação destes produtos é fundamental para normatizar o produto e combater mais este mercado ilegal que se cria no Brasil, além do que já se ve de cigarro contrabandeado e falsificado sendo usado pelas pessoas. Regulamentação é fundamental" *sic*;
- "Sou favorável a aprovação da comercialização dos DEF com regulamentação adequada" *sic*;
- "Sou favorável a liberação" *sic*;
- "Sou favorável a regulamentação" *sic*;
- "Sou fumante a 4 anos e apenas o cigarro eletrônico de boa qualidade que é regulamentado em outros países que me fizeram ter uma qualidade de vida melhor e consegui parar totalmente de usar nicotina" *sic*;
- "Sou fumante e tentei por diversas vezes parar de fumar. Atualmente uso pen drive como forma de ter menos consequências do vício. Compro pen drive de camelôs ou mercado livre mas acho que seria mais prudente eu poder comprar em uma loja oficial" *sic*;
- "Sou médica e acompanha as principais Sociedades Médicas incluindo a SBPT (Soc Brasileira de Pneumologia e Tisiologia) que ja se pos*ic*ionou contra essa liberação. Somos um país que lida , de forma precária mtas vezes, com diversas

doenças respiratórias, psiquiátricas e problemas sociais sérios , cuja introdução de outro mecanismo de comprovado efeito deletério sobre a saúde fi*sic*a e mental principalmente de jovens acarretaria mais ônus ao setor da saúde, além de impactar negativamente a sociedade de forma integral!! ” *sic*;

- “Sou médico intensivista de 68 anos. Sou fumante há mais de 50 anos e já parei e voltei várias vezes. Há cerca 1 semana li sobre a resolução do CFM sobre o cigarro eletrônico (CE), e discordei frontalmente, quando eles diziam que o CE seria responsável pelo aumento de fumantes. O CE serve mais para o fumante parar de fumar (eu estou passando por esse processo), do que começar a fumar. Além disso, não tem cheiro e se quem estiver parando, quiser somente dar uma tragada, pode fazê-lo sem ter que acender outro cigarro . Já vi muita gente parar de fumar com o CE, de forma muito mais fácil e sem voltar a fumar” *sic*;
- “Sou terapeuta ocupacional e reabilito pacientes há mais de 10 anos, estou recebendo jovens que utilizam os componentes eletrônicos para fumar e tenho visto que prejudica muito a condição cardiorespiratória, sou a favor da legalização pois os jovens estão consumindo produtos ilegais e de péssima qualidade o que vem atingindo o organismo de forma severa e cada dia mais se alastra de forma desenfreiada. O componente legalizado vai ajudar a combater o crime por trás do contrabando que está acabando com a saúde dos jovens” *sic*;
- “Sou totalmente a favor da liberação do cigarro eletrônico” *sic*;
- “Sou totalmente à favor da regulamentação destes dispositivos” *sic*;
- “Sou totalmente a favor da regulamentação do DEF no Brasil. “Tive uma vida bem melhor depois que larguei o cigarro convencional e passei a utilizar o cigarros eletrônicos conhecidos como (DEF) ” *sic*;
- “Sou totalmente contra a regularização dos dispositivos eletrônico para o uso de tabaco pelo grande malefício a saúde dos consumidores, especial eye sendo eu profissional médico” *sic*;
- “Sou totalmente contra a venda e distribuição de cigarros eletrônicos, até mesmo o cigarro comum. O tabagismo é algo que traz sérios danos a saúde a ao meio ambiente. Os únicos beneficiários são as indústrias de tabaco e empresas de saude (que oferecem tratamento aos usuários). Sou totalmente contra, podemos ver os danos do tabagismo manifestados em doenças respiratórias e até mesmo câncer, o eleva o número de paciêntes no sistema público e gastos do setor público com saude” *sic*;
- “Sou um Ex fumante de cigarro convencional, após 10 anos vi uma reportagem no Reino Unido ontem indicava que os Cigarros eletrônicos são 95% mais seguros que o cigarro tradicional, essa porcentagem está devidamente publicada com estudos científicos no site da PHE - Public Health England. Já campanhas no UK para que as pessoas migrem do cigarro para os cigarros eletrônicos, a Regulamentação para venda para maiores de idades e produtos destinados para Fumantes é de suma importância para uma Redução de Danos e permitir que

fumantes tenham mais um opção para ter qualidade de vida. https://www.gov.uk/government/news/e-cigarettes-around-95-less-harmful-than-tobacco-estimates-landmark-review" *sic*;

- "Sou um ex fumante usuário do cigarro eletrônico e veio atravéz deste expor a melhora em minha saúde como respiração, paladar, pressão arterial. Entendo o relatório pois a grande influência são os jovens que nunca fumaram fazerem o uso do tal dispositivo para se popularizar. É uma ferramenta para largar o tabagismo, não um lazer. Se vão proibir uso e comercialização pois deveriam fazer o mesmo com o cigarro tradicional" *sic*;
- "Sou um ex-fumante do cigarro convencional e espero que leiam o que tenho a dizer. Atualmente fazem quase 11 meses que comprei minha última carteira de cigarros de tabaco. Eu fumava regradamente uma carteira completa de cigarros por dia (20 cigarros), esse vício já me acompanhava desde 2009, iniciou no meu período militar obrigatório dentro do exército! Ao longo dos anos eu fui sentindo a minha saúde deteriorando, meu fôlego ficando mais curto, leves pontadas no pulmão (geralmente no final de noites em que eu saia com amigos e fumava o dobro do que já era habitual). Resido no terceiro andar de um prédio sem elevador, e sempre me espantava com o quanto ficava ofegante para subir a escadaria. Um dia decidi que iria empreender todos os esforços para abandonar o vício no cigarro, então fiz tabelas, colava adesivos com frases para me motivar no apartamento inteiro, comia bala de nicotina, usava adesivos de nicotina, enfim, eu juro que tentei de tudo, mas fracassei em todas as vezes. Geralmente eu voltava a fumar quando a abstinência me deprimia e me deixava irritado e impaciente, o que me prejudicava muito no trabalho. Então um dia coloquei todas as minhas esperanças nesse dispositivo eletrônico, pois já tinha assistido alguns vídeos no YouTube de pessoas falando que isso ajudou. Pois bem, sem mais delongas, é fato que hoje eu continuo dependente da nicotina, porém, cerca de um ou dois meses após iniciar o uso do cigarro eletrônico eu senti que meu fôlego estava ótimo, não ficava exausto subindo as escadas do meu prédio, não tinha mais tosses matinais, nunca mais expeli um catarro de cor amarelada (provavelmente era a sujeira de toda a podridão daquele monte de fumaça asquerosa do cigarro impregnada no meu pulmão). Pra terminar com chave de ouro, eu voltei a correr, mas correr de verdade, por meia hora sem parar, isso era impensado nesses anos todos como fumante do cigarro comum. Olha, eu entendo que vocês querem proteger quem não é fumante dessa dependência e eu respeito isso, pra falar a verdade eu gostaria de voltar no tempo e nunca ter conhecido a nicotina. Mas mesmo entendendo o lado de vocês, usar essa estratégia alarmista e radical contra os cigarros eletrônicos é algo que beira ao ridículo para nós que somos ex-fumantes, pois a gente sente no nosso corpo que o Vape reduziu drasticamente o prejuízo do cigarro. Quando vejo um médico falando de maneira enfática que o cigarro eletrônico é mais nocivo que cigarro

comum, eu fico me questionando sobre o porquê de ele está dizendo aquilo, realmente não compreendo o motivo, pois considero afirmação absurda. Acho justo vocês buscarem regulamentar a produção dos vapes para eles serem mais seguros, fiscalizar os líquidos para não terem substâncias tóxicas, acho coerente realizar campanhas dizendo que o vape não é livre de riscos, tudo isso é válido. Mas dizer que o vape é mais prejudicial que o cigarro? Ah, me desculpe, mas daí já beirou ao ridículo. Se a decisão de vocês for pela proibição do vape, fico me questionando sobre o porquê o cigarro comum não é proibido? Por acaso o cigarro comum não causa doenças graves? Vocês estão se dando conta de que toda essa perseguição ao cigarro eletrônico gera uma certa desconfiança sobre as intenção de vocês com isso? Cigarros convencionais estão sendo vendidos na padaria, mas o importante é impedir o Vape? Olha, tudo isso é bem esquisito! ” *sic*;

- “Sou um usuário de cigarros eletrônicos desde 2020, e foi a única maneira que encontrei e que funcionou para parar de fumar. Com muita informação consumida, consegui parar e até mesmo reduzir a dosagem de nicotina reposta pelo cigarro eletrônico. Minha saúde melhorou muito como um todo, minha respiração, minha vida financeira e até mesmo o meu casamento. Defendo o uso baseado na informação de uso e apenas para pessoas maiores de idade que desejam viver por mais tempo e como redução de danos. Vários dados apresentados nesse relatório carecem de pesquisa e até mesmo de verdade, baseados em puro puritanismo e pesquisas falsas ou incompletas. Seguem links: https://www.qeios.com/read/ZGVHM7.3, https://youtu.be/6U_NsHKOF50, https://tobaccocontrol.bmj.com/content/27/1/10, Neste repositório existem milhares de pesquisas relacionadas ao vape, e não, ele não é uma empresa de fachada para indústria tabagista como dito. É uma pessoa real e usuária de vape que divide com as pessoas - https://www.vaporaqui.net/pesquisas-sobre-o-vaping/. Por favor, coloquei a mão na consciência e a cabeça na ciência e avaliem este pedido...muitas pessoas morrem por ano vítimas do cigarro, abandonadas e sem saber oque fazer. Não abandonem os fumantes como abandonaram as vítimas de covid a própria sorte. Pesquesem de verdade, dados concretos e de mente aberta” *sic*;
- “Sou usuário de e-cig há 5 anos. Posso contribuir com as pesquisas” *sic*;
- “Sou usuário de vape de primeira geração, utilizo raramente, fico sem o produto por semanas tranquilamente. Acredito que assim como o cigarro o produto deve ser regulamentado para que as pessoas que utilizam faca de forma legal sob a supervisão dos orgãos responsáveis” *sic*;
- “Sou usuário do Vape a 5 meses. Só tenho melhoras como minha respiração ficou ótima, estou sentindo o sabor e aroma dos alimentos melhores. Minha esposa disse que não estou roncando mais. Desde o primeiro dia que utilizei o Vape nunca mais usei o cigarro tradicional. Não fico mais fedendo, até meus clientes

agradeceram. Vape salva vidas. Me tornei um Vaper e gostaria muito de uma legalização" *sic*;

- "SOU USUARIO DO VAPOR A APROXIMADAMENTE 05 ANOS, INICIEI MINHA JORNADA EM MEADOS DE JULHO DE 2017, ONDE O MAIOR ATRATIVO NESSE INICIO FOI, ESTABELECER UMA FORMA DE FUMAR (VAPORAR), SEM QUE HOUVESE A IMPREGNAÇÃO DA COMBUSTÃO DO CIGARRO, FATO ESTE QUE, APÓS O INICIO NO USO DO VAPOR, NUNCA MAIS TIVE TAL ODOR (CARNIÇA PRODUZIDA PELA COMBUSTÃO DO CIGARRO, DEVIDO AO INUMERO TEOR DE SUBSTANCIAS INDEFINIDAS E PREJUDICIAIS). O VAPOR ME TROUXE UMA SENSAÇÃO INEXPLICAVEL, JA QUE, POSSO UTILIZAR UMA ESSENCIA (JUICE) DO SABOR QUE EU TENHA PREFERENCIA, E AO MESMO TEMPO, NÃO TER O DESPRAZER DE ODORRES QUE NÃO SEJAM RELACIONADOS AO VAPOR, NESTE CASO AO CHEIRO CARACTERISTICO DA ESSENCIA ESCOLHIDA, GLICERINA VEGETAL E PROILENOGLICOL, TÃO POUCO, A EXISTENCIA DE PIGARRA, SITUAÇÃO ESTA QUE É EXCLUSIVA DO CIGARRO, JÁ QUE O VAPOR É 95% MENOS PREJUDICIAL AO CORPO HUMANO. NO MUNDO TODO ESTA HAVENDO O CONTROLE E LIBERAÇÃO DO COMERCIO RELACIONADO AO MUNDO DO VAPOR, QUE AO MEU VER, É NOTORIO QUE ÀS AGENCIAS DE CONTROLE ESTÃO PERCEBENDO QUE HÁ UM BENEFICIO INESTIMADO SE COMPARADO AO TABAGISMO TRADICIONAL, E UMA REDUÇÃO DRASTICA NO PREJUIZO DA SAUDE DO USUARIO, POIS, DIFERENTE DO CIGARRO, O VAPOR NÃO PRODUZ MONOXIDO / DIOXIDO DE CARBONO. EM RESUMO, ATUALMENTE FIZ UMA BATERIA DE EXAMES PARA COPROVAR O QUE REALMENTE AFIRMO, E, EM TAIS EXAMES, CONSTATOU-SE QUE MEUS PULMÕES E TODO SISTEMA RESPIRATÓRIO, ESTÃO EM EXCELENTE FORMA, SEM NENHUMA ALTERAÇÃO, TÃO POUCO NENHUMA FALHA, ISSO MESMO DEPOIS DE EU ADQUIRIR POR 02 VEZES O QUADRO DA COVID-19, ONDE, MINHA RECUPERAÇÃO FOI RAPIDA, E NÃO SOFRI NENHUM EFEITO COLATERAL, MESMO VAPORANDO TODOS OS DIAS, INCLUSIVE QUANDO FUI ACOMETIDO PELA COVID-19" *sic*;
- "Sou usuário, a mais de 1, deixei de usar cigarros graças ao vape, e após exames venho tendo melhoras significativas na saúde em um aspecto geral" *sic*;
- "Tem que legalizar mesmo o cigarro eletrônico!!! " *sic*;
- "Tem que ser regulamentado como redução de danos para dependentes de nicotina" *sic*;
- "TEN QUE SER REGULAMENTADO, POIS JA EXISTE MUITO CONTRABANDO" *sic*;
- "Tenho 29 anos e fui fumante de cigarros de filtro e de palha durante 5 anos. Consumia em média 3 maços por semana e frequentemente, por volta de 6 vezes por ano, apresentava quadro de faringite, pigarro, falta de ar e indisposição fís*ic*a. Consegui, já há quatro anos, migrar 100% para o Vape e todo quadro de saúde meu melhorou. Inclusive ao contrair covid ou algum resfriado, os quadros eram leves e sem complicações. É perceptível como houve uma significativa

redução de danos quanto ao efeitos do tabagismo. Além disso, consegui regular a nicotina e reduzir gradativamente a quantidade utilizada. Entendo ser meu direito o acesso aos dispositivos eletrônicos, de forma legal, com a qualidade assegurada do produto" *sic*;

- "Tenho 61 anos e comecei a fumar com 14. Aos 30, comecei a usar todos os métodos disponíveis para tentar parar com o vício (Produto para bochechar, chicletes de nicotina, adesivo com nicotina, acupuntura a laser, ziban, etc) sem sucesso. Há poucos anos, comecei a usar um aparelho vape, inicialmente com um teor maior de nicotina. Hoje, uso um teor baixo de nicotina e nem penso em voltar aos 2 aços de cigarro que consumia diariamente. Me sinto muito melhor e acho que brevemente nem o vape precisarei. Sem alcatrão, monóxido de carbono e as quatro mil e tantas substâncias maléficas do cigarro tradicional, o vape foi fundamental para atingir esse patamar" *sic*;
- "Tenho 63 anos de idade e fumei por 34 anos (um maço e meio por dia). Sofria muita pressão da família e dos amigos não fumantes próximos. Embora nunca tenha apresentado nenhum problema grave de saúde relacionado ao tabagismo, alguns sinais, como hipertensão, indicavam que o pior se aproximara. Já havia tentado parar utilizando-me de todos os meios disponíveis (até cursos e terapia de grupo), mas sem sucesso. Não me via sem o cigarro. Isso era impossível. Mas, graças ao "cigarro eletrônico", completo neste mês exatos 9 anos e 8 meses de liberdade do cigarro tradicional de tabaco. Passei por uma redução gradual de nicotina até sua completa eliminação. Zero dependência de nicotina. E, através da minha experiência e incentivo, salvei muitas vidas do cigarro de tabaco. Considero-me salvo e liberto. Hoje, sou um ""vaper"" moderado. Utilizo o "vape" apenas como um hobby e como incentivo a outras pessoas a deixarem de fumar. Aprendi muito com os amigos dos Fóruns e onde, também, transmito minha experiência. Tenho saúde e alegria de viver e conviver com as pessoas à minha volta, livre do tabagismo. Tudo limpo, sem poluição ambiental ou condenações. Agora, a vida tem mais cheiro e mais sabor agora. Sou um exemplo vivo dessa realidade. Meus exames cardiológicos anuais demonstram excelente saúde f*isic*a. Todos meus indicadores de saúde são normais: pressão arterial, colesterol, triglicerídeos, glicemia, capacidade pulmonar etc. Não faço uso de nenhum tipo de medicamento. Pela minha experiência, considero lamentável o adiamento indefinido de uma regulação dessa matéria em nosso país. Necessitamos de uma regulação condizente com a realidade mundial, em particular como a do Reino Unido, na inequívoca capacidade dos "cigarros eletrônicos" em reduzir danos à saúde da população fumante. Assim, espero que esse tema não seja esquecido ou postergado. É urgente a revogação e/ou revisão da Resolução RDC nº 46, de 28 de agosto de 2009" *sic*;
- "TENHO UM ESTUDO DE UMA GRANDE ONG SOBRE A LIBERAÇÃO" *sic*;

- “Thank you for allowing the opportunity to discuss the consultation on Electronic Smoking Devices, please see file attached” *sic*;
- “Thank you for the opportunity to provide my perspective on the preliminary report on Regulatory Impact Analysis (AIR). In recent years, there have been many technological and scientific advancements with the development of new tobacco and nicotine products that have the potential to be less risky for smokers than smoking cigarettes. These products, like e-cigarettes and heated tobacco products, deliver nicotine but do not burn the tobacco and do not produce smoke. With these advances in science and technology, we are at a point where we can now truly provide smokers who cannot or do not want to quit with alternative products that emit lower levels of toxicant than cigarettes and are therefore less harmful than cigarettes. Although we all know that quitting is best, making these new products available to smokers can accelerate the decline of smoking a complement the more traditional tobacco control measures of preventing tobacco initiation and encouraging cessation. Banning these new products is not the solution; it will not prevent these products from entering the market or people from using them. Instead, more likely, it can result in unregulated and, therefore, uncontrolled access to these products. Without regulation, many of the products in the market may be of poor quality and without standards to ensure that we know the toxicologic profile of the products. Only through regulation can these issues be addressed while still allowing smokers access to these alternative products. Regulation is a way to implement and enforce measures not only to ensure product quality but also to minimize the uptake of these products by youth and non-smokers with controls such as a minimum age for purchasing and ensuring promotions are focused on adult smokers. ANVISA has an opportunity to change the trajectory of smoking and smoking-related population harms by implementing an effective and science-based regulation that differentiates between the different types of tobacco products, including Electronic Nicotine Delivery Systems (ENDS), to ensure that they address the category-specific concerns while working to protect public health. Electronic devices need to be sold to smokers as alternatives to cigarettes. This means we have to consider these products in that light compared to smoking. We cannot view these products in a vacuum; they are not meant to replace cessation, these products are a substitute for smokers, and therefore we need to compare the impacts of using these products to that of smoking rather than quitting. I am aware of and understand the fear that accepting these new products may lead to people starting to smoke and, in the end, may prolong the use of nicotine and tobacco products. But by surrendering to this fear, we are ignoring the science on harm reduction, which has successfully been implemented in many areas of our lives— we can reduce the harms of negative lifestyle choice without eliminating the negative lifestyle choices. By ignoring

harem reduction, we are actually ensuring that smokers who don't want to or can't quit smoking have no choice but to continue smoking. We are actively preventing them from being able to access and switch to less harmful products. We are also missing the opportunity to educate people on who should use these products and the risks and benefits of switching to these products. The evidence today demonstrates that electronic devices, such as e-cigarettes and heated tobacco products, in markets with proper regulation can play a role in reducing the number of smokers who smoke cigarettes without encouraging youth to start. Thereby having the possibility to benefit the population as a whole. Levy et al. concluded that "compared with the Status Quo, replacement of cigarette by e-cigarette use over a 10-year period yields 6.6 million fewer premature deaths with 86.7 million fewer life years lost in the Optimistic Scenario. Under the Pessimistic Scenario, 1.6 million premature deaths are averted with 20.8 million fewer life years lost." (LEVY D. et al. (2017) Potential deaths averted in the USA by replacing cigarettes with e-cigarettes. Tob Control; at https://tobaccocontrol.bmj.com/content/27/1/18) Palmer et al., on behalf of the Society for Research on Nicotine and Tobacco (SRNT): "Better public health outcomes are accomplished through promoting abstinence from combustible smoking. For those who cannot wean from nicotine entirely, switching to less risky delivery modes might be a secondary goal, with an eventual aim of stopping use of the alternative product". In Japan, a nationwide survey conducted between December 2017 to February 2018 in 64,152 students from 48 junior high schools (12-15 years) and 55 high schools (15-18 years) shows that ever use of heated tobacco products among students of 1.1% and 2.2% respectively; and use prevalence in the last 30 days were 0.5% and 0.9%; while daily use was only 0.1% and 0.1%. This study shows that the use of heated tobacco products by students is low, lower than cigarette smoking, especially in high school students (5.1% ever use and 1.5% past 30-day use, and 0.5% daily use of cigarettes (Kuwabara Y et al. 2020). Based on the same study data, Osaki and colleagues concluded that heated tobacco products are not leading to smoking (a gateway) in younger generations in Japan (Osaki Y et al. Field survey on drinking and smoking and the development of effective alcohol reduction intervention approaches for the prevention of lifestyle-related diseases. https://archive.gfn.events/downloads/2019/presentations/Hiroya_Kumamaru.pdf). A proportionate and balanced regulation for electronic devices is in Brazil's best interest. It would allow the country to regulate these products—the importation, promotion, and sale of these products, thereby helping to control and minimize unintended use (initiation of non-smokers, including youth and former smokers) while at the same time allowing millions of Brazilian smokers to switch to products that have been studied and shown to be less harmful alternatives with the potential (still to be demonstrated) to reduce the risk of

disease. Diclosure: Prof. Khayat is an advisor on harm reduction to many industries including: food industry (Flaury Michon, Auchan) and tobacco industry on smoke free products (Philip Morris Int) ” *sic*;

- “Todos países de primeiro mundo é regularizado a comercialização de cigarros eletrônicos. Acredito que com a Anvisa sendo um órgão regulamentar não haverá problemas” *sic*;
- “Tomei conhecimento sobre os cigarros eletrônicos por volta de 2013 e desde então utilizo tais dispositivos diariamente, como uma alternativa para regular meu stress e ter um leve estímulo a mais para minhas atividades diárias. Já realizei exames médicos diversos, inclusive radiografia do pulmão, exames cardíacos, entre outros, por volta de 2018 (5 anos de utilização diária), sem que nenhum médico reparasse alterações no meu quadro de saúde. Existem muitos relatos de pessoas que viram melhora na capacidade pulmonar, no hálito, na pele, no cabelo, e até pessoas que viram órgãos gangrenados melhorarem após finalmente cessarem o tabagismo após conseguir fazer a transição para cigarros eletrônicos. Proibir é fechar os olhos à realidade de muitas pessoas que estão dispostas a dar seu testemunho e participar de pesquisas. A falta de regulação e a proibição indiscriminada são o que de fato expõem jovens e crianças ao consumo desses aparelhos” *sic*;
- “Toxicidade Os dispositivos eletrônicos de fumar – DEF que incluem os Vapes e o Tabaco aquecido, devido ao fato de eliminar a combustão do processo, conseguem liberar aerossóis sem a presenca de monóxido de carbono. Pelo mesmo motivo ocorre redução das demais substâncias nocivas a saúde e com potencial carcinogênico em mais de 90%. Isso significa um potencial de menor risco em relação aos cigarros tradicionais. Situação Atual A proibição dos DEFs não está sendo efetiva, pois o consumo dos dispositivos eletrônicos de fumar são cada vez mais frequentes no Brasil sem que as autoridades consigam impedir. Os aparelhos que chegam são de procedência ílegal e não certificados representando risco a saúde de quem os utiliza. Proposta defendida A ANVISA deve regulamentar uma padronização mínima dos DEFs a serem produzidos e comercializados no Brasil. Isso vai permitir campanhas de orientação ao público, que terá informações adequadas sobre quais dispositivos usar como também fornecer dados adequados aos profissionais de saúde que terão informações corretas sobre esses produtos para orientar os pacientes. Os DEFs devem ser recomendados para pessoas adultas, fumantes e que vão continuar fumando, nunca para crianças e adolescentes e não tabagistas. Isso vai permitir beneficiar estas pessoas com a menor toxicidade dos DEFs” *sic*;
- “Tudo que inalamos que não seja oxigênio para nossos pulmões vai fazer mal, isso é um fato. O importante é saber que, no cigarro eletrônico, a quantidade de aditivos e substâncias tóxicas é infinitamente menor que no cigarro tradicional. O maior problema atual que encontramos nos e-liquids é a falta de uma agência

reguladora para garantir a segurança dos componentes, já que atualmente dependemos de produtos importados ou até mesmo contrabandeados para usar nos cigarros eletrônicos, e com isso, damos de cara com falsificações realmente perigosas, pois não temos como atestar quais produtos estamos inalando. Parei com o cigarro tradicional e aderi ao vape (nicsalt) tem 8 meses, e é notória a melhora da minha condição f*ísic*a, respiração e tudo mais, ou seja, entendo que tudo tem seus riscos para a saúde, mas se os nossos vapes, e-liquids tivessem um selo da Anvisa, além de contribuir com os impostos corretos de nossa legislação fiscal, ficaríamos mais tranquilos pois não ficaríamos reféns de produtos falsificados. Apoio a liberação dos cigarros eletrônicos principalmente se for controlado pela Anvisa. Sem mais" *sic*;

- "Um meio de redução de danos que é o cigarro eletrônico deve ser legalizado, pesquisas mostram que há uma redução de 95% de danos à saúde, claramente não é incentivo nenhum ao uso de produtos com nicotina, apenas um outro meio de saciar a necessidade de pessoas dependentes, sobre as pesquisas que eu me referi são todas estrangeiras, infelizmente não temos pesquisas nacionais sobre o tema apenas opiniões de agentes da saúde, quando se trata de legalizar algo eu não tenho nenhuma noção mas acho que não é só levado em conta o produto, também tem a fiscalização" *sic*;
- "Um primo me apresentou ao vape a 8 meses.Não experimentei de imediato. Fui pesquisar e entender o que eram esses produtos. Eu fumei cigarros tradicionais por muitos anos e me animei com a possibilidade de ter uma alternativa potencialmente mais segura. "Regulamentado ou não, eu gostei do produto, da variedade de sabores, me sinti melhor e vou continuar usando. Eu tenho a consciência de que o melhor a fazer é parar de fumar. Mas os cigarros eletrônicos me trouxeram mais qualidade de vida do que quando fumava o tradicional. Não cheiro a cigarro, sinto que meu hálito melhorou e parece que até meus batimentos cardíacos estão mais tranquilos. Atividades caseiras simples, como subir e descer escadas, ficaram bem mais fáceis. Libastante a respeito e concluí que é o melhor a ser feito por quem não quer parar de fumar" *sic*;
- "Uma diversidade de Dispositivos Eletrônicos para Fumar (DEF) tem sido comercializado no mundo, inclusive no Brasil, embora suas comercializações sejam proibidas em nosso país. A abordagem científica e clínica destes produtos como redutores de danos para o tabagistas, logo foi superada pela enorme preocupação com o uso indiscriminado destes dispositivos por jovens. De fato, a presença de nicotina na grande maioria dos dispositivos comercializados (existem os dispositivos sem nicotina) tem grande potencial de causar dependência, além de outros efeitos nocivos. Assim, a possibilidade de jovens terem acesso a estes produtos, bem como adultos não fumantes, deve ser coibida com máxima eficiência pelas autoridades. Não pode-se tolerar ações que proporcionem aumento das taxas de tabagismo no Brasil, como vem ocorrendo

em outros locais do mundo. Se estes DEFs virem a ser empregados como redutores de danos, políticas de esclarecimento à sociedade e à comunidade médica, bem como critérios rígidos de comercialização devem ser adotados. Alguns países, como a Inglaterra, que empregam os DEFs como redutores de danos, implementou critérios rígidos de venda e os pacientes submetidos à redução de danos são acompanhados clinicamente em protocolos bem estabelecidos e aprovados. Embora a literatura apresente algumas controvérsias sobre o sucesso destas a ações na Inglaterra, a Agência Pública de Saúde da Inglaterra e trabalhos epidemiológicos publicados em revistas de grande confiabilidade registram sucessos na redução de danos, sem que houvesse aumento do consumo entre jovens e não fumantes. Eu sou Professora da Faculdade de Ciências Farmacêuticas da Universidade de São Paulo e venho realizando estudos experimentais para avaliar a toxicidade da exposição de um DEF sobre a evolução de doenças inflamatórias crônicas. Meus estudos são financiados por agências de pesquisa, seguem todos os critérios rígidos de experimentação animais e os critérios internacionais de exposição a produtos de tabaco, e a importação do dispositivo para os estudos foi aprovada pela ANVISA. Nossos estudos experimentais (em animais de laboratório) mostram que o DEF pode funcionar como redutor de danos em nosso modelo de doença, no entanto outros efeitos tóxicos foram mantidos à exemplo dos ocasionados pelo cigarro, e ressaltamos que estes devem ser considerados na implementação de redução de danos e serem alvos de atenção no acompanhamento clínico. Por esta razão, contínuo meus estudos para publicar trabalhos de alcance internacional que elucidem a toxicidade dos DEFs para avaliação do risco de seus empregos. No Brasil, neste momento, vemos o consumo de DEFs por jovens não esclarecidos e por fumantes que inadvertidamente acreditam ter abandonado o vício. Este padrão é decorrente do acesso livre aos DEFs, embora haja proibição de comercialização, e de falta de esclarecimentos à população. Portanto, a estratégia atual não está funcionando, muito pelo contrário, está disseminando o hábito de utilização dos DEFs no país. Este é momento de coibir o uso entre não fumantes, e se debruçar sobre a literatura científica confiável sobre os DEFs como redutores de danos para que haja uma decisão baseada em evidências científicas confiáveis" *sic*;

- "Uso o VAPE há mais de 1 ano. Meu desempenho melhorou muito. Fumei dos 15 aos 35 anos. Os efeitos positivos foram enormes na minha vida e saúde. Peço que olhem com carinho sobre isso" *sic*;
- "Uso vape a mais de 4 anos e não tenho nenhum problema pulmonar mesmo tendo passado pelo COVID ! " *sic*;
- "Uso vaper a 7 anos, e nunca me fez mal" *sic*;
- "Utilizo cigarro eletronico (POD) a mais de três anos, me auxiliou muito a parar de fumar cigarro, já fiz exames médicos e minha saúde está em perfeito estado.

Acredito que com a regularização deste produto muitas pessoas podem ter o mesmo prazer que tive em conseguir largar o vício do cigarro ” *sic*;

- “Utilizo os Dispositivos Eletrônicos para Fumar (DEF) já há mais de 6 anos. Antes disso, era consumidor de cigarro convencional, consumindo uma média de 10 cigarros por dia. Não tenho dúvidas que a minha qualidade de vida, e do meu sistema respiratório tiveram um ganho de qualidade considerável, comprovado inclusive pelos exames médicos anuais de rotina. O que os DEFs precisam é de regulamentação, para que posso ser utilizado com segurança e por adultos. Enquanto tais dispositivos estiverem na ilegalidade, somente fomentará o uso incorreto e a circulação de produtos sem controle de qualidade, tendo em vista a impossibilidade do estado de coibir a entrada e circulação destes no país” *sic*;
- “VAMOS EVOLUIR ANVISA!!! JA FAZEM MAIS DE 10 ANOS QUE É PROIBIDO, E ATE AGORA ESSA PROIBIÇÃO NAO FUNCIONOU, O CONSUMO DE DEF ESTA CADA VEZ MAIOR, PORQUE O CIDADAO QUER, O CIDADAO DESEJA COMPRAR, DESEJA UTILIZAR ASSIM COMO É LIBERADO EM OUTROS PAISES, ENTAO AO INVEZ DE PROIBIR, É MELHOR LIBERAR, TAXAR OS IMPOSTOS $$$$$$, FAZER CAMPANHAS, IMPOSSIBILITAR A VENDA PARA MENORES, PORQUE NAO LIBERA IGUAL AO CIGARRO ? ESTAMOS EM 2022, VAMOS ACORDAR !!! ” *sic*;
- “Vape me ajudou muito a parar de fumar cigarro, pois com o vape o usuário pode escolher a quantia de nicotina a der usada. No meu caso comecei com 50mg e fui diminuindo, hoje em dia estou usando apenas 3mg e tem dia que eu nem vaporo, ou seja, me ajudou a suprir a dependência que eu tinha com o cigarro o qual eu fumei desde os 15 anos de idade até os 19 anos. Nesta idade, 19, comecei a usar um pod, comecei a fazer exercícios f*ísic*os e mudei minha vida. Eu entendo que há pessoas que utilizam como forma recreativa, porém, são vários exemplos de pessoas que assim como eu, largaram o cigarro convencional para usar o vape. Conheço médicos que eram viciados em cigarro e que hoje utilizam vape e se sentem muito melhor. O que tem de haver seria a regulamentação desses produtos para que haja uma “garantia” do usuario comprar produtos originais. Na maioria das vezes que alguns acidentes ocorrem, são por conta de produtos piratas ou então as vezes o produto até é original, porém o usuário não usou da forma correta ou então não cuidou do produto como ele deve ser cuidado, como por exemplo, as baterias. As baterias dos vapes são grandes e possuem uma descarga de energia alta, similar as baterias de lanternas de caça, sendo assim perigosas se manejadas incorretamente, esse é o único “perigo” que é facilmente solúvel caso o usuário se comprometa em tirar 1 hora do seu dia para estudar os cuidados corretos e assim vaporar tranquilamente. Espero muito que os senhores considerem este depoimento, vape mudou a minha vida e vida de amigos também, não estraguem tudo isso, por favor” *sic*;
- “VAPE SALVA VIDAS! ” *sic*;
- “Vape salvam vidas” *sic*;

- “Vaping is a MUCH safer source of nicotine (a relatively harmless natural substance) than tobacco smoke. It can therefore act as a much safer substitute for smokers who have become dependent on nicotine, and it can be a path to quitting. Young people are NOT dying from legal nicotine vaping (backstreet THC products may be lethal). There has not been a single death from vaping in Canada, where there are a million vapers. Vaping is NOT addicting youth to nicotine. Over half of the US youth who were vaping in 2019 quit by 2021. Vaping is NOT increasing tobacco smoking. Young people are being diverted away from smoking by vaping, and in the USA smoking rates have decreased more rapidly since vaping became common. Vaping should be a safer, cheaper, effective and enjoyable alternative to the dangerous habit of inhaling burnt tobacco leaves. I endorse the longer publication by my esteemed colleagues, Abras et al (attached) I am a medical doctor who has seen, in the operating rooms, the damage that tobacco can do to the human body. I have sometimes been paid by tobacco companies and vaping organizations to support tobacco harm reduction” *sic*;
- “Vapor é uma alternativa menos danosa do que o cigarro. Não vejo motivo para retirar está opção ao cidadão brasileiro” *sic*;
- “Vejo claramente uma publicação tendenciosa e que demostra previamente o po*sic*ionamento de rejeição do corpo técnico frente a esta nova proposta de mercado. Sugiro que sejam realizados avaliações e embasamentos desta publicação com fontes de cunho mais técnico e que tragam dados analíticos para construir uma publicação imparcial e demonstrando a veracidade dos fatos. O que deveria ser o ponto de partida e talvez o fato mais bá*sic*o nesta publicação, que parece ser simplesmente ignorado, é de que dispositivo de tabaco aquecido NÃO se assemelha a outros dispositivos eletrônicos. Consiste em um produto que trará uma experiência muito semelhante à de um cigarro convencional, porém com o dispositivo controlando a temperatura do processo conforme estudos científicos ignorados, sabe-se que há uma redução significativa de compostos. O relatório parcial não expõe conceitos técnicos fundamentais para que os leitores possam avaliar e entender a diferença entre os processos. Tecnicamente falando, é sabido que o processo de queima de um cigarro ultrapassa 600°C, gerando assim o processo de combustão, etapa onde mais se formam os compostos nocivos aos usuários. Já no dispositivo de tabaco aquecido, a temperatura que é controlada, atinge até 350°C, garantindo que não haja o processo de combustão e a formação de muitas das substâncias que mais prejudicam a saúde do usuário. Atrelado a isso em termos de pesquisa, sabe-se que de todo o material tragado, para alguns cigarros, mais de 50% desse material é alcatrão, e para os dispositivos de tabaco aquecido a maior parte trata-se de água. Em nenhum momento o corpo técnico trouxe essas informações cruciais para entendimento desta proposta de mercado, o que torna o relatório pobre

cientificamente e fica fundado em opiniões e po*sic*ionamentos pessoais nitidamente contrários. Este tipo de decisão deve ter mais base científica para chegar a uma conclusão, afinal estamos falando na possibilidade de regulamentar a produção/comercialização de um dispositivo que é uma opção menos prejudicial. Afinal, dispositivos eletrônicos além de serem mais nocivos à saúde, são comercializados e utilizados em todo o país, sem procedência adequada, e isso porque não temos no mercado opções legalizadas, analiticamente testadas e aprovadas. Acredito que a maior preocupação dos órgãos regulamentadores deve ser amenizar os riscos oferecidos aos usuários e não estar preocupado em barrar algo por não conhecer sobre o que realmente se trata, mas para isso é necessário dados e fatos. Diante disso fica a pergunta do que é mais importante, as pessoas, tendo opções de menor risco e de produtos com procedência ou a comodidade em dizer não para o novo? ” *sic*;

- “Vejo que os dispositivos eletrônicos para parar de fumar precisam de uma regulamentação e supervisão do órgão devido, assim como o cigarro teve seu aumento espontâneo de uso, os cigarros eletrônicos também tiveram, e notavelmente menos problemas relacionados a saúde dos que utilizam. Peço que facilitem a todos nós cuidar de nossa saúde” *sic*;
- “Venho através desta , para dizer que o VAPE deveria ter se comércio liberado pela Anvisa já que demais outros produtos que tem capacidade de causar uma doença são liberados, o cigarros convencionais causam um grande taxa de mortes na humanidade isso sim deveria ter o seu comércio proibido” *sic*;
- “Venho através deste me manifestar sobre a minha experiência com os dispositivos eletrônicos de fumar, fumei durante 5 anos cigarros tradicionais, tinha muitas alergias e sempre muita dificuldade para respirar, vivia cheirando mau, pois o cigarro fede. Nunca quis parar de fumar, mas ai conhecer e usar de maneira correta os dispositivos eletrônicos de fumar aconteceu de forma tranquila, hoje tenho minha saude totalmente reestabelecida, nao tenho mais alergias, dificuldade respiratória, prático atividades fí*sic*as como se nunca tivesse fumado na vida. Deveria ser feito uma analise e um estudo com a população ex-fumante a fim de vocês entenderem melhor essa situação de saude nossa! ” *sic*;
- “Visando que os maiores problemas relacionados ao uso dos vaporizadores são queimaduras e os líquidos sem padronização, é dever do estado regulamentar e padronizar a producao dos liquidos e disponibilizar informações aos usuários para que estejam cientes dos riscos de uso” *sic*;
- “Visto que a entidade Anvisa é de supra importância na comunidade de segurança de saúde pública, é de tamanha importância igual, que levantamento acadêmico seja de suma importância. Sendo assim, é necessário que o órgão busque metodologias e estudos que sejam coerentes, principalmente em se tratando de realidade do seu (DEF) uso. Dr Konstantino Farsalino, um cardiologista pesquisador grego fez muitos estudos onde trazia em seu Blog

muitos artigos de levantamento autoral, e também de refutação de outros artigos onde trazia incoerência nas metodologias, e materiais e métodos. Ele traz assuntos muito relevantes e importantes dentro dessa discussão. Inclusive quando e porquê o DEF pode causar possíveis danos" *sic*;

- "Vocês simplesmente não consideram a ciência, basta analisar a saúde publica inglesa, e ter o mínimo de decência, e primeiramente, não privar a liberdade de cada um de usar ou não usar os DEF, se for pra usar, que seja regularizado e com procedência para todos" *sic*;
- "Vou relatar minha experiência anedótica. Tenho DPOC leve desde criança, comecei a fumar cigarro comum com uns 20 anos. Eu sinto muito mais os efeitos do cigarro que alguém que não possui DPOC, catarro espesso e escuro, chiado e bronquios fechados. Fumar é um hábito horrível para a saúde, porém parar é difícil e envolve a psique da pessoa e muitas, assim como eu, não tem um financeiro bom o suficiente para pagar terapia. O cigarro eletrônico, pela minha experiência anedótica, não causa nem 10% dos efeitos (broncoconstrição e produção excessiva de catarro escuro) do cigarro comum. Vou fazer uma analogia tosca comparando com o que vejo nas notícias de argumentos contra o cigarro eletrônico: Querer proibir o cigarro eletrônico é como querer proibir uma pessoa de fazer sexo com camisinha, tudo bem fazer sem apesar de ser perigoso, mas se usar proteção vai ser a porta de entrada para fazer sexo sem proteção! O Brasil precisa avançar, até quando vamos ser deixados para trás como mero celeiro do mundo. As vezes parece que estamos regredindo como sociedade principalmente no tocante à tecnologia. Lembrem se sempre de nossa principal frase... Ordem e Progesso" *sic*;
- "We welcome this opportunity to express our vows in light of the "Relatório Parcial de AIR sobre os Dispositivos Eletrônicos para Fumar (DEF)". We also welcome ANVISA´s approach considering the importance of analyzing the role of nicotine delivery systems (electronic cigarettes) in tobacco policies. We are writing this paper as RELDAT , the Latin American Network for Tobacco Harm Reduction, composed of health professionals and scientists of Latin America (LA) with the purpose of studying and evaluating the potential of tobacco harm reduction policies. Our mission is to collaborate with the public administrations of LA in their fight against the tobacco burden. We confirm that RELDAT and their members have no financial conflicts of interest with respect to tobacco, e-cigarettes, or pharmaceutical companies. We hope our views are of value as the government makes its decisions on this important and sensitive area of public health. We do recommend that ANVISA takes into consideration the importance of authorizing new nicotine delivery products, and to complement the authorization with a strong market surveillance policy which complements public health policies, and which needs to consider the following elements: 1. Put into value the administration of nicotine through alternative routes to

combustible tobacco, as a tool to minimize exposure to toxic substances present in the smoke generated by combustion. Scientific evidence confirms that it is not nicotine, but the substances generated by the combustion of tobacco that cause illnesses and deaths in smokers. Epidemiology shows that the administration of nicotine without combustion helps to stop smoking (the cornerstone of nicotine replacement therapy that is currently applied in many of our countries). For this reason, the consumption of nicotine through alternative routes to the traditional cigarette by smokers should be promoted in the tobacco control legislation of the different Latin American countries including Brazil. Technological products that allow gestural and sensory imitation to self-administer the same nicotine present in patches and/or gum, efficiently introduce the psychological elements present in the behavior and perception of smoking, being able to reduce anxiety during the quitting process while incorporating the harm reduction process. 2. Promote research on alternatives to nicotine supply products to increase the scientific evidence on its risk profile compared to cigarettes. Promote research and publication in peer-reviewed scientific journals. Science is the basis on which decisions must be made for the adequate protection of the population's health. The scientific community must lead projects that aim to provide the necessary information for decision making. 3. Promote quality and safety controls for devices so that the smoking population has quick, full and safe access to the new technologies for Reducing Harm from Smoking. For this, it should be encouraged that their approval conditions be carried out from an evidence-based medicine approach. The vast majority of the 1.3 billion nicotine users in the world do so in the most harmful way possible: inhalation of tobacco smoke. According to the WHO, 1 billion people will die from it in this century. This event can only be defined as a health emergency. When new foods, cosmetics, medicines, and vaccines appear due to a health emergency, we do not ask to wait four decades to know their long-term effects, but rather we focus on evidence-based medicine, scientific inference, and tests of prior knowledge, relative to its components and effects. Let's not forget that tobacco with its hundreds of toxins is completely legal and is fully available to the consumer in every country in the world, killing 8 million people every year. As in the field of drugs, it is necessary to consider the damage associated with clandestine consumption when these products are not regulated, and illegal and informal markets of millions of consumers are established without the protection of quality, safety, and control standards. established by proper regulation. 4. Communicate correctly about the risk profile of non-combustion alternatives compared to cigarettes. The health authorities, together with the scientific community, have the obligation to ensure the health of the population and to publicly recognize the differences demonstrated between traditional cigarettes and reduced-risk products. There is a large amount of evidence on these products, currently being one of the most

studied and scrutinized by the international scientific community. The smoking population must be trained to identify how these products can significantly reduce the toxic load in their body and how to completely replace smoked tobacco. Communication based on scientific evidence, objective and impartial, transparent without ideological biases, emotions, or conflicts of interest, through the dissemination and publication of studies that analyze harm reduction and its impact on public health, is essential. This empowers society to make the best-informed decisions for the benefit of your health. CONCLUSION A modern, appropriate, and balanced regulation for electronic devices is the best option to the consultation which ANVISA is proposing, it will ensure maximizing benefits to the country arising out of the placing in the market of new products which can be more easily taxed and controlled while minimizing the risks, both from a consumer safety and economic point of view, of a black market which will undoubtedly arise. From a scientific and medical point of view, which is RELDAT´s main purpose of this contribution, we strongly recommend ANVISA to bring forward new authorizations to nicotine delivery systems and to ensure that these are placed in the market as safely as possible impeding young population´s access and guaranteeing maximum safety standards in the benefit of adult population. We strongly encourage ANVISA to take good note of the work carried in much more advanced countries in the field of tobacco control and to ensure that nicotine delivery systems can be made available to the 20 million smoking population" *sic*;

1.3 Percepções da sociedade sobre a seção "I. Identificação do problema regulatório" das páginas 14 a 41 do Relatório Parcial de AIR

Foram recebidas 34 contribuições relativas à seção "I. Identificação do problema regulatório" conforme transcritas a seguir:

1. "A árvore dos problemas e matrizes condiz quanto ao uso de cigarros eletrônicos" *sic*;
2. "A falta de regularização do produto não vai impedir seu uso e comercio, porem caso regulamentado pode trazer muitos benefícios a sociedade no médio e longo prazo. A atual falta de regulamentação faz com que vapers consumam produtos de origem duvidosa e n" *sic*;
3. "A proibição do uso de cigarros eletronicos não impede o uso. Ele é vendido livremente. Precisa regulamentar e fiscalizar, assim como é feito pro cigarro" *sic*;
4. "Acredito que os cigarros eletrônicos me tiraram de um vício bastante prejudicial, além de me ajudar a diminuir as quantias de nicotina utilizadas diariamente" *sic*;
5. "Cara sei lá" *sic*;
6. "Com a regulação, teremos vários pontos que só tendem a adicionar. Primeiro geraria lucro, depois diminuiria a quantidade de pessoas com problemas

respiratórios referente ao cigarro comum, diminuindo assim o gasto com medicamento e tratamento respiratório" *sic*;

7. "Contribuir para o esclarecimento e entendimento da regulação do uso de dispositivos eletrônicos" *sic*;
8. "Deve haver separação entre as categorias de produtos: Vapeadores (conhecidos como cigarros eletrônicos) e Dispositivos de aquecimento de tabaco, e devem ser regulados independentemente" *sic*;
9. "Deve ser regulado, não proibido" *sic*;
10. "Discordo de que sejam os DEF's portas de entrada, vez que mais se assemelham à portas de saída para o tabagismo; Discordo de que haja marketing para incentivo ao uso por crianças e adolescentes, pois é justamente a falta de regulamentação que impede o acesso do público mais velho aos DEF's e os "elitizam" e segmentam somente aos jovens" *sic*;
11. "Dispositivo eletrônico e menos tóxico que cigarro" *sic*;
12. "Entre os subitens que compõe o item "I. Identificação do problema regulatório" estão a "Prevalência do tabagismo no Brasil" e a "Prevalência dos DEF no Brasil". Dados recentes, do Inquérito Telefônico de Fatores de Risco para Doenças Crônicas não Transmissíveis em Tempos de Pandemia, o Covitel, foram publicados em abril de 2022, logo após o lançamento do Relatório Parcial de Análise de Impacto Regulatório, e contemplam as prevalências de tabagismo e DEFs no Brasil. Esses dados podem ser complementares aos já presentes no relatório, apoiando a compreensão do contexto brasileiro e endossando a escolha pela Alternativa 2 (manutenção das proibições estabelecidas pela RDC nº 46/2009, com o aprimoramento do instrumento normativo e a implementação de ações adicionais não normativas). A seguir compartilhamos o detalhamento dos dados do Covitel específicos sobre esses subitens: Sobre o Covitel No dia 27 de abril foram apresentados os dados inéditos do Covitel, Inquérito Telefônico de Fatores de Risco para Doenças Crônicas não Transmissíveis em Tempos de Pandemia. Realizado pela Vital Strategies e pela Universidade Federal de Pelotas (UFPel), a partir de articulação e financiamento da UMANE, a iniciativa conta ainda com cofinanciamento do Instituto Ibirapitanga e apoio da Associação Brasileira de Saúde Coletiva (Abrasco). O Covitel é um inquérito realizado em âmbito nacional, com representatividade para o Brasil e para as cinco grandes regiões do país: Centro-Oeste, Nordeste, Norte, Sudeste e Sul. O inquérito também inovou ao fazer as entrevistas não apenas por telefone fixo, realizando metade das entrevistas por meio telefonia móvel, o que é mais compatível com o momento atual. Seus achados trazem um retrato da magnitude do impacto dos principais fatores de risco para doenças crônicas não transmissíveis (DCNTs) na população adulta, com 18 anos ou mais, no momento da emergência em saúde pública da pandemia do covid-19. Foram coletadas informações de atividade física, alimentação, saúde mental, estado de saúde, hipertensão arterial e diabetes, além de consumo de álcool e de tabaco. Os entrevistados deram respostas relativas aos períodos pré-pandemia e primeiro trimestre de 2022 (meses em que as entrevistas foram realizadas e

quando as vacinas contra a Covid-19 já haviam sido amplamente disponibilizadas para a população brasileira). Com isso, é possível fazer uma comparação com relação aos fatores de risco nos dois períodos. O inquérito fez ainda perguntas que se referiam apenas a condição de saúde e hábitos no período das entrevistas, no 1º trimestre de 2022, sem comparar com o pré-pandemia. Entre as perguntas desse bloco estavam algumas relacionadas ao tabagismo, mais especificamente ao consumo de produtos como cigarros eletrônicos e narguilé ou vaporizador. Amostragem Os procedimentos de amostragem adotados visaram a obtenção de amostras probabilísticas da população de indivíduos com 18 anos de idade ou mais, residentes em domicílios servidos por linhas telefônicas fixas e de celular no Brasil e em suas cinco grandes regiões (Norte, Nordeste, Centro-oeste, Sudeste e Sul). Foram amostrados 1.800 indivíduos por macrorregião, totalizando 9 mil indivíduos, dos quais metade foi alocada para telefones fixos, enquanto a outra metade, para celulares. Esse número permite estimar a frequência de qualquer fator de risco na população estudada com coeficiente de confiança de 95% e margem de erro de cerca de três pontos percentuais. Erros máximos de cerca de quatro pontos percentuais são esperados para as estimativas específicas segundo gênero, assumindo-se proporções semelhantes de homens e mulheres na amostra final (WHO, 1991). Mais detalhes sobre a amostra, assim como a respeito da metodologia do Covitel e o questionário completo utilizado nas entrevistas, estão disponíveis no relatório final do inquérito neste link: http://observatoriodaaps.com.br/covitel/. Tabagismo A prevalência nacional de indicadores relacionados ao tabagismo (todas as quantidades) manteve-se estável entre o pré-pandemia e o 1º trimestre de 2022. Embora o tabagismo tenha reduzido a estimativa de prevalência, saindo de 14,7% (IC 13,0% -16,7%) para 12,1% (IC 10,4% -14,1%), os intervalos de confiança se sobrepõem, portanto não há variação estatisticamente significativa. Em ambos os períodos, o tabagismo foi maior entre homens. Ao avaliar idade, no período pré-pandemia, a maior prevalência foi observada em indivíduos de 55 a 64 anos, e a menor, em indivíduos de 65 anos ou mais. Já no primeiro trimestre de 2022, a maior prevalência foi observada naqueles com 25 a 34 anos. A região Sul do país apresentou as maiores prevalências em ambos os períodos avaliados. Em todos os estratos avaliados, houve estabilidade na ocorrência de tabagismo, com exceção da região Norte do país, onde o tabagismo caiu de 12,1% (IC 95% 10,5%; 13,9%) para 8,0% (IC 95% 6,1%; 10,4%). Cigarro Eletrônico No bloco de perguntas em que não havia comparativo entre o período pré-pandemia e o 1º trimestre de 2022, os entrevistados foram perguntados se usavam cigarro eletrônico para vaporizar e em qual frequência, sendo possíveis as seguintes respostas: “sim, diariamente”; “sim, menos que diariamente”; “não, mas já usei no passado”; e “nunca usei”. No 1º trimestre de 2022, período da realização das entrevistas, a prevalência de pessoas que diziam já ter usado cigarro eletrônico pelo menos uma vez na vida (o que inclui uso diário, esporádico e experimentação), ou seja, agrupando todas as alternativas de respostas acima) era 7,3% (IC 6,0% – 8,9%).

Dentre aqueles que já tiveram contato com o dispositivo, apenas 0,3% relataram uso diário, enquanto 2,2% relataram usar menos que diariamente, ou seja, fazem uso esporádico. A maior prevalência é entre aqueles que já experimentaram ou usaram o cigarro eletrônico no passado, representando 4,8%. Esse recorte que permite ver a frequência de uso é muito valioso para avaliar a efetividade da proibição da comercialização de dispositivos eletrônicos para fumar no Brasil. Embora a prevalência de experimentação e uso esporádico seja relevante, a prevalência de uso diário é bastante baixa, o que evidencia como a dificuldade de acesso ao produto dificulta o hábito de consumir o cigarro eletrônicos todos os dias. Região Com relação as regiões do país, as maiores prevalências de uso de cigarro eletrônico pelo menos uma vez na vida (o que inclui uso diário, esporádico e experimentação) estão nas regiões Centro-oeste, com 11,2% (IC 8,5% - 14,7%,) e Sul com 10,2% (IC 7,4% - 14,0%). A região Nordeste tem a menor prevalência de uso pelo menos alguma vez na vida, com 6,1% (IC 4,1% - 8,9%). Nota-se que a prevalência de uso diário é consideravelmente maior no Centro-Oeste, com relação às outras regiões, inclusive quando se fala da região Sul, que tem prevalências semelhantes às do Centro-Oeste em consumo esporádico e experimentação. Chama atenção que as regiões que fazem fronteira do Brasil com Paraguai, que são conhecidas portas de contrabando para tabaco, são exatamente as regiões com maior prevalência de uso de cigarro eletrônico, podendo mostrar um indício da mesma prática para este tipo de dispositivo. Sexo No Brasil, a prevalência do uso de cigarro eletrônico pelo menos alguma vez na vida (o que inclui uso diário, esporádico e experimentação) é o dobro para homens (10,1% - IC 8,1% - 12,4%) se comparado com as mulheres (4,8% - IC 3,6% - 6,3%), seguindo a tendência já observada para o tabagismo no geral. Entre as regiões, esta constante de homens consumirem o dobro das mulheres se mantém. Faixa Etária As faixas etárias com maior prevalência de uso de cigarro eletrônico em todas as frequências são as mais jovens. No Brasil, 19,7% (IC 15,1% - 25,2%) dos jovens entre 18 e 24 anos já utilizaram cigarro eletrônico pelo menos uma vez na vida (o que inclui uso diário, esporádico e experimentação). Quando se trata de uso diário, 0,6% afirmam consumir com essa frequência. Quando se fala em consumo esporádico, a prevalência foi de 8,5%. A frequência de experimentação já chega em 10,6%. Ou seja, um a cada 5 jovens de 18 a 24 anos já usou alguma vez na vida o cigarro eletrônico (o que engloba uso diário, esporádico e experimentação). Entre aqueles de 25 a 34 anos foi de 10,3% a prevalência encontrada no inquérito (IC 7,7% - 13,8%). Sendo a distribuição de 0,6% para uso diariamente, 2,1% para uso menos que diariamente (esporádico), e 7,6% de experimentação. Este cenário pode estar atrelado à questão do modismo do cigarro eletrônico entre os mais jovens, reflexo das táticas da indústria para oferecer tabaco de forma mais atrativa para esse público" *sic*;

13. "Eu fumava a muitos anos, tinha uma tosse terrível, usava bombinha, tomava antialérgico, fazia inalação, e sempre ouvi dos médicos que tinha bronquite asmática, hoje faz 8 meses que parei de fumar, não tenho mais tosse, minha pele melhorou, sinto gosto da comida, meu olfato está ótimo, faço academia, onde

moro ou é subida, ou descida, vou a pé até academia, chego, e começo na esteira, bicicleta, e um outro aparelho que não lembro o nome, pra depois começar a fazer pernas, ou braços, depois volto a pé. Meu marido, engordou, está se recuperando de problemas do estômago, e tudo isto devo ao vape(cigarro eletrônico) comecei com 35 de nicotina , fui diminuindo a nicotina, e agora estou usando 3 de nicotina, pretendo zerar a nicotina, se Deus quiser, tenho isto como uma vitória em minha vida" *sic*;

14. "Impedir o aumento do tabagismo e o consumo de drogasilícitas no Brasil; Proteger a população dos riscos inerentes ao uso dos DEF; Proteger crianças e adolescentes da iniciação ao tabagismo; Implementar ações regulatórias baseadas em evidências científicas robustas; Proteger a população das ações promocionais e mercadológicas da IT; Informar a população sobre os riscos comprovados associados aos DE" *sic*;
15. "Item "epidemia de uso" - A epidemia já existe: o tabagismo. O que está havendo hoje é uma transição, pela popularização do meio alternativo ao tabagismo, sendo, portanto, natural que haja menos pessoas fumando, e mais pessoas vaporando. Item "Efeito porta de entrada para tabagismo e outras drogas" - Não há mecanismos ou investigação capazes de demonstrar um nexo causal entre o vaping e o uso de outras drogas, sendo uma afirmação presunçosa e tendenciosa. Isto porque não só as drogas ilícitas circulam "normalmente" antes da existência do vaping, como pessoas continuarão a ter acesso a elas e consumi-las, se esta for a sua vontade, mesmo que o vaping seja banido. Item "Iniciação de não fumantes ao tabagismo" - Reserve-se o estado a respeitar as liberdades individuais, e evite-se qualquer intenção paternalista. Se um adulto decidir começar a beber ou a fumar, bebidas são legalizadas e cigarros são legalizados. O vape é "proibido", e pessoas decidem usá-lo. Da mesma forma que crack é proibido e nada impede que qualquer pessoa decida usar. Item "Aumento dos agravos à saúde relacionados uso duplo (DEFs e cigarros convencionais)" - O fato de haver quem utilize vape + cigarros corresponde ao mesmo efeito de outros hábitos como beber+fumar, beber refrigerantes, ingerir gorduras, etc., e que fazem parte do escopo do exercício da liberdade de consumir qualquer coisa que se deseje, não cabendo ao estado tentar controlar o hábito da população, reservando-se à responsabilidade de alertar sobre riscos e encorajar hábitos saudáveis. Basta notar que seria irracional deduzir que o estado possa interferir na opção individual de fazer um churrasco e, de uma vez só consumir gordura + álcool + cigarros. Configura uma pauta de natureza mais pretensa e paternalista do que de real preocupação com saúde pública. Item "Aumento do consumo/uso do produto por crianças e adolescentes" - O vape é destinado a adultos, conscientes e livres para consumir o que desjarem, de modo que o uso desse produto por jovens, sobretudo os não tabagistas, é terminantemente descaconselhado e rechaçado pelos vapers. Entretanto, se, por alguma razão ou circunstância, um jovem ou não tabagista vier a ter contato com o vaping, ainda assim, será "melhor", por assim dizer, e com a devida cautela ao utilizar a palavra, do que consumir cigarros (que são, paradoxalmente,

legalizados). Além disto, o fato de haver jovens experimentando dispositivos de vaping não desabona, de maneira alguma, a importância do vaping como alternativa ao tabagismo, pelo simples fato de que cigarros seguem sendo vendidos normalmente e, de certa forma, o acesso de jovens a cigarros segue sendo perfeitamente possível. O próprio fato de alertar que o consumo de cigarros é proibido para menores jamais se demonstrou suficiente para eliminar esta possibilidade. Item "Aumento da prevalência de doenças (danos imunológicos, pulmonares e cardíacos) - É flagrantemente clara e irrecorrível a ausência de estudos, durante os aproximadamente 20 anos de existência desse produto, que comprovem quaisquer danos ao sistema respiratório de vapers. Por outro lado, é farta a documentação, testemunhal e clínica, atestando MELHORA do quadro respiratório e cardiovascular dos usuários que já foram tabagistas, seja por ocasião de exames de rotina ou a partir da investigação sobre a redução de danos, em acompanhamento médico de pacientes tabagistas. Os casos relatados de agravos à saúde relatados como sendo provenientes do uso de vape envolvem, quase que imprescindivelmente: a) a utilização inadequada dos aparelhos e suas resistências, como utilização, inadvertida ou consciente, além do ponto de degradação do dispositivo, que requer constantes trocas para evitar o aquecimento de resistências impregnadas de líquido com aspecto caramelizado ou ""frito"", quando do fim da vida útil do cartucho ou da resistência; b) o uso dessa alternativa por pessoa portadora de condição que lhe torne sensível a algum dos ingredientes (como é perfeitamente comum, por exemplo, haver pessoas sensíveis a glúten ou lactose), cabendo ao usuário evitar ou descontinuar o uso em caso de qualquer reação adversa; c) o uso exagerado de concentrações altas de nicotina (overnic), cabendo ao usuário a escolha do teor adequado e um uso razoável e consciente, da mesma forma que o consumo exagerado de álcool traz danos ao fígado, ou o consumo exagerado de refrigerantes é prejudicial pela quantidade de elementos artificiais e açúcar (nenhum desses produtos é ilegal); d) a ocorrência de usuários que utilizem líquidos não controlados, com a adição de THC (tetraidrocanabinol) diluído em acetato de vitamina E, ISOLADAMENTE nos Estados Unidos, onde alguns estados permitem o uso do cânhamo, cabendo ressaltar que são estes os casos que culminaram com a criação do termo EVALI (E-cigarette or VAping use-associated Lung Injury), já havendo farta documentação científica e publicada em jornais de medicina (inclusive com grupos de controle compostos por usuários de produtos legais e adequados) em que se atesta, terminantemente, o nexo causal exclusivo entre a doença e usuários de THC, definitivamente isentando o uso de líquidos de procedência correta de quaisquer danos. Item "Normalização do ato de fumar (produtos mais aceitos socialmente)" - VAPING é o termo utilizado para referir-se ao ato de utilizar aparelhos que produzam vapor, os quais, por sua vez, são chamados VAPEs. Por se tratarem de alternativas ou recurso usado para redução de danos, a própria nomenclatura constitui, em primeira análise, um diferencial importante para qualquer discussão sobre o tema, de modo que os termos "fumar" ou "dispositivos eletrônicos para 'fumar' não só não se aplicam, como

são rejeitados pelos usuários de vape (vapers). Do mesmo modo, ao referir-se a o que esses equipamentos produzem, deve-se sempre utilizar o termo correto: vapor. Além disto, tem se tornado cada vez mais comum que médicos, sobretudo os que se mantém mais atentos e atualizados em suas especialidades, ofereçam o vaping como alternativa ao cigarro, como medida de contenção de danos a seus pacientes tabagistas. Em países mais avançados, é comum encontrar vending machines de pods descartáveis DENTRO DE HOSPITAIS, para que pacientes tabagistas saiam de uma consulta e tenham imediato acesso a um dispositivo capaz de saciar a dependência da nicotina livre da queima de cigarros. Portanto, é imprescindível que esta discussão seja conduzida por atores competentes, capazes de manifestar-se com precisão sobre o assunto, rechaçados os "achismos" e assegurada (e necessária) a presença de estudiosos a par do quadro mundial sobre o tema. É também cada vez mais comum em países com essa cultura mais avançada a ocorrência simultânea de placas de "proibido fumar" e "permitido vaporar", tanto em ambientes abertos, como praças e parques, como em ambientes fechados como os próprios hospitais, além de bares, restaurantes e outros locais onde o cigarro já foi banido. Item "Porque existe uma alta diversidade de produtos" - Os aromatizantes (o componente "essências" das fórmulas dos líquidos), têm como função conferir cheiro e sabor, com vistas a satisfazendo as preferências de paladar do usuário. O mesmo acontece com todos os produtos dos gêneros alimentícios, cosméticos, perfumaria, etc., como acontece com refrigerantes, doces, gomas de mascar, cremes dentais...). Diversificação é normal, sendo ILÓGICO assumir que qualquer coisa disponível para consumo deva ter 1 só sabor, aparência, cheiro ou composição. Subitem "Porque existem diferentes composições, que podem gerar diferentes efeitos (tóxicos, farmacológicos, entre outros) - Os líquidos utilizados no vaping têm em sua composição, essencialmente, o propilenoglicol (C3H8O2) e glicerina vegetal (glycerol), 2 produtos ORGÂNICOS, largamente utilizados pela indústria alimentícia e cosmética, sendo, portanto, encontrados em uma inumerável quantidade de produtos consumidos diariamente por todas as faixas etárias, e cuja função é, exclusivamente, constituir um meio aquoso para diluição dos demais ingredientes (aromatizantes e, opcional, nicotina). Esta tem sido única composição conhecida e admissível para esses líquidos, os que são tidos como "de procedência certa", sob intensa vigilância dos usuários, rechaçados quaisquer produtos de procedência duvidosa e quaisquer indícios de composição diferente da esperada e conhecida. Não há indícios nem documentação que indiquem, pelo mundo, efeitos tóxicos de quaisquer natureza, tanto que os casos de agravos à saúde atribuídos ao uso de vape envolvem, quase que imprescindivelmente: a) a utilização inadequada dos aparelhos e suas resistências, como utilização, inadvertida ou consciente, além do ponto de degradação do dispositivo, que requer constantes trocas para evitar o aquecimento de resistências impregnadas de líquido com aspecto caramelizado ou "frito", quando do fim da vida útil do cartucho ou da resistência; b) o uso dessa alternativa por pessoa portadora de condição que lhe torne

sensível a algum dos ingredientes (como é perfeitamente comum, por exemplo, haver pessoas sensíveis a glúten ou lactose), cabendo ao usuário evitar ou descontinuar o uso em caso de qualquer reação adversa; c) o uso exagerado de concentrações altas de nicotina (overnic), cabendo ao usuário a escolha do teor adequado e um uso razoável e consciente. Assim sendo, rejeita-se a hipótese de efeitos tóxicos como sendo atribuídos à natureza do produto. Item "Porque o uso dos DEFs pode impactar os objetivos da política nacional de controle do tabaco no Brasil e as ações realizadas por outros órgãos de governo (MS, Receita Federal, INCA, Ministério da Educação, Polícia Federal, entre outros)" e demais subitens - A própria invenção e popularização do vape constituem justamente um forte aliado na redução do consumo de tabaco. O "impacto", portanto, é POSITIVO. Paradoxalmente, embora comprovadamente prejudiciais à saúde, os cigarros (produtos rejeitados e combatidos pelos vapers, e contra os quais o produto foi criado), continuam sendo comercializados e com o status de legalizados. Seguir proibindo o vape e permitindo a venda de cigarros" *sic*;

16. "Legalize Já!" *sic*;
17. "Libera o vape" *sic*;
18. "Não há a necessidade de proibir um dispositivo em que, o cidadão (maior de idade) deseja usufruir do qual é retratado" *sic*;
19. "O consumo deste produto já é gigante e há anos. Porém de forma ilegal. Fundamental a regulamentação" *sic*;
20. "O problema regulatório vem denegrindo muito a imagem de uma coisa que me ajudou muito" *sic*;
21. "Página 7: Destacar na alternativa 2, dentre as prioridades, as medidas tomadas no escopo dessa agenda regulatória para atender ao artigo 5.3 e as Diretrizes para implementação do artigo 5.3 da Convenção-Quadro da Organização Mundial da Saúde para o controle do tabaco por parte das Diretorias da Anvisa, visto a menção em diversas partes do relatório sobre a interferência da indústria do tabaco para promover e regularizar seus novos produtos, muitas vezes com alegações de risco reduzido. Página 7: Destacar na alternativa 2, como formas de aprimorar o instrumento normativo, a proibição do uso pela indústria do tabaco e fabricantes de DEFs de alegações de "risco reduzido", ou "redução de danos" para os DEFs. Página 14: É mencionado que novos produtos "utilizam sais de nicotina em sua composição, uma modificação da molécula de nicotina, ainda pouco estudada, com alto potencial de causar dependência e sem tratamento específico definido pela ciência, como descrito no item "Dependência" deste Relatório". A este respeito, sugerimos a leitura da nota técnica "Nicotina: O que sabemos?", onde é apontada que nicotinas protonadas "conseguem mascarar a aspereza das altas concentrações de nicotina liberadas durante a aerossolização entregando a nicotina de forma mais rápida e suave" (...) "Essa preocupante forma de apresentação da nicotina, além de suavizar os seus efeitos desagradáveis, ocasiona uma alta e rápida absorção dessa substância psicoativa, instalando a dependência de forma veloz, principalmente entre adolescentes e adultos jovens. A rápida absorção ocorre devido ao pH mais baixo, propiciando

a redução da aspereza e do sabor característico e desagradável do tabaco. Essa forma de entrega da nicotina permite, aos usuários, tragadas mais profundas e conduzem a nicotina para as estruturas inferiores dos pulmões, com consequente aumento na sua absorção". Fonte: https://actbr.org.br/uploads/arquivos/ACT-Nicotina-NotaTecnica-%284%29.pdf Página 15: Destacar que ocorreu no âmbito da Anvisa a consulta pública nº 41, de 23 de junho de 2009, para recepção de contribuições acerca da proposta de proibição dos DEFs no Brasil, cuja participação do setor produtivo foi registrada. Página 15: Incluir que a Anvisa abriu para consulta pública propostas para a Agenda Regulatória para o período 2021-2023 e como resultado, está comprometida a dar continuidade ao tema dos dispositivos eletrônicos para fumar. Tal consulta contou com ampla participação da sociedade civil. Página 15: É mencionado que: "Até o momento, ainda restam incertezas relativas ao uso e ao risco atribuído a esses dispositivos". Incluir estudo chamado "Exhalation of alternative tobacco product aerosols differs from cigarette smoke—and may lead to alternative health risks", que se prestou a analisar os produtos alternativos de tabaco, com o objetivo de caracterizar o padrão de expiração (exhalation) de dois produtos - cigarro eletrônico e narguilé, e determinar se o padrão de expiração era representativo dos padrões de expiração de cigarro. Dentre os principais resultados, destaca-se: usuários de cigarros eletrônicos que praticaram exclusivamente expiração nasal superam os fumantes de cigarros tradicionais (19,5% vs 4,9%). Dentre os vapers, o tipo de cigarro eletrônico estava significativamente associado ao perfil de expiração. No geral, fumantes de cigarros tradicionais exalaram pelo nariz entre metade e um terço em comparação aos usuários de produtos alternativos de tabaco (cigarro eletrônico e narguilé). O artigo conclui, portanto, que o padrão de exalação nasal que se vê em diversos tipos de produtos alternativos de tabaco pode provocar consequências de saúde no trato respiratório superior que não se observa em fumantes de cigarros tradicionais. Fonte: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8891836/ Página 37: Inserir dados do novo Plano DCNT atualizado 2021-2030, com a meta de redução da prevalência do tabagismo em 40%. Dentre as ações estratégicas para a promoção da saúde, prevenção, produção do cuidado e assistência para enfrentamento dos fatores de risco para as doenças e agravos não transmissíveis, o relatório destaca na folha 90 como uma das estratégias relacionadas ao eixo tabaco a proibição total da propaganda dos dispositivos eletrônicos para fumar, incluindo o tabaco aquecido, o que vai ao encontro da proibição prevista na RDC 46/2009 e proposta pela alternativa 2 deste relatório.

22. Fonte: https://www.forumdcnts.org/post/plano-dant-brasil Página 42: Inserir dados do VIGITEL 2021 - com relação à proporção de usuários de e-cigs, para indivíduos com idade de 18 a 24 anos de idade, o Vigitel tem mostrado uma queda na proporção de usuários, o que se justifica, segundo o pesquisador do INCA André Szklo, pela perda real da renda por parte dos brasileiros, que conteve a iniciação, e pelo fato de o consumidor ter que ficar procurando o produto no

mercado ilegal. Em outras palavras, o que os dados do VIGITEL 2021 sugerem é que a RDC 46/2009 está conseguindo frear o consumo na população das capitais brasileiras que possuem linha residencial fixa (maior poder econômico), a despeito da maciça propaganda em favor do uso de DEFs realizada por fabricantes e pela indústria do tabaco. O percentual de usuários de cigarros eletrônicos mantém-se estável desde 2019 (2,33%), em 2020 registrou 2,54% e em 2021, 2,24%. Um recorte feito pelo INCA mostra que entre os brasileiros com idade de 18 a 24 anos, o percentual de usuários de cigarros eletrônicos é maior (6,1%) do que na população geral da pesquisa, e reduziu em comparação ao ano de 2020 (7,0%). Fonte: http://plataforma.saude.gov.br/vigitel/ https://www.inca.gov.br/publicacoes/folhetos/vigitel-nos-tempos-da-pandemia Página 42: Inserir dados do Covitel 2022 - com relação à experimentação de cigarro eletrônico no 1º trimestre de 2022, 7,3% responderam: “sim, diariamente”; “sim, menos que diariamente”; ou “não, mas já usei no passado”. Consta no relatório do Covitel, ao analisar a experimentação de cigarro eletrônico e narguilé: “Em comparação com as mulheres, os homens experimentaram mais ambos os produtos. Em termos de região, aquela com maior incidência foi a Centro-Oeste. Há uma clara relação inversa entre experimentação desses produtos com a idade: mais jovens experimentam com maior frequência do que mais velhos, sendo essa proporção mais de 10 vezes maior quando comparados o grupo de indivíduos de 18 a 24 anos com aquele de indivíduos com 65 anos ou mais. Não há diferenças observadas por cor da pele. Indivíduos com nove anos de estudo ou mais relataram maior experimentação de ambos, quando comparados aos de zero a oito anos de estudo." No 1º trimestre de 2022, período da realização das entrevistas do Covitel, a prevalência de pessoas que diziam já ter usado cigarro eletrônico pelo menos uma vez na vida (o que inclui uso diário, esporádico e experimentação), ou seja, agrupando todas as alternativas de respostas acima) era 7,3% (IC 6,0% – 8,9%). Dentre aqueles que já tiveram contato com o dispositivo, apenas 0,3% relataram uso diário" e ali ainda consta: " Esse recorte que permite ver a frequência de uso é muito valioso para avaliar a efetividade da proibição da comercialização de dispositivos eletrônicos para fumar no Brasil. Embora a prevalência de experimentação e uso esporádico seja relevante, a prevalência de uso diário é bastante baixa, o que evidencia como a dificuldade de acesso ao produto dificulta o hábito de consumir o cigarro eletrônicos todos os dias." Fonte: http://observatoriodaaps.com.br/covitel/ Página 42: Incluir análise sobre os dados PNS/2019: “Para 2019, estimou-se a prevalência de uso atual de DEF em 0,64% (o que remonta a aproximadamente 1 milhão de pessoas), dos quais aproximadamente 70% tinham entre 15-24 anos. A maior prevalência está concentrada na região Centro-Oeste, porém o Sudeste concentra metade absoluta desses usuários. Quase 90% são não fumantes, e maiores prevalências foram encontradas entre quem também usa narguilé e álcool abusivo.” Fonte: https://doi.org/10.1590/1980-549720210007.supl.2 Página 46: Incluir artigo chamado “Effects of mango and mint pod-based e-cigarette aerosol inhalation

on inflammatory states of the brain, lung, heart, and colon in mice", que analisou o impacto da inalação de aerossóis produzidos nos pods de cigarros eletrônicos com sabor da marca JUUL, três vezes por dia durante três meses. Dentre as conclusões, destaca-se: "JUUL aerosol exposure induced upregulation of cytokine and chemokine gene expression and increased HMGB1 and RAGE in the nucleus accumbens in the central nervous system. Inflammatory gene expression increased in the colon, while gene expression was more broadly altered by e-cigarette aerosol inhalation in the lung. Cardiopulmonary inflammatory responses to acute lung injury with lipopolysaccharide were exacerbated in the heart. Flavor-specific findings were detected across these studies." Essas descobertas sugerem que o uso diário de cigarro eletrônico pode causar neuroinflamação, o que pode contribuir para mudanças comportamentais e de humor. Além disso, cigarros eletrônicos podem causar inflamação intestinal, que foi associada à saúde sistêmica debilitada, e inflamação cardíaca diária, o que leva a doenças cardiovasculares. Tal estudo, portanto, reforça os malefícios dos cigarros eletrônicos à saúde, incluindo os com aditivos de aroma e sabor. Fonte: https://elifesciences.org/articles/67621"

23. "Paises regulamentados tem muito problemas minúsculos com relação ao Consumo do produto" *sic*;
24. "Para o melhor arrecadação de impostos já que são comercializados do mesmo jeito" *sic*;
25. "Precisamos regulamentar o quanto antes pois o mercado não suporta mais" *sic*;
26. "Proibir o uso do cigarro eletrônico em sua totalidade" *sic*;
27. "Sem a regulamentação destes produtos no Brasil, dá margem para que aumente cada vez mais o consumo de produtos ilegais que não possuem controle de qualidade e nem registro de procedência. Atualmente esses vaporizadores ilegais são vendidos escancaradamente na maioria das tabacarias" *sic*;
28. "Só comentar que uma regulamentação facilitaria evitar que menores de idade comprassem, visto que podendo haver una loja física, a compra só poderia ser feita através da apresentação de documentos" *sic*;
29. "Sou a favor da liberação dos cigarros eletrônicos, pois eles estando devidamente regulamentados no Brasil, as empresas serão fiscalizadas e os produtos terão qualidade e com isso reduzirão em até 95% os danos causados pelos cigarros tradicionais, além de combater o contrabando, que hoje está tomado no Brasil" *sic*;
30. "SOU FAVORÁVEL À LIBERAÇÃO DE CIGARRO ELETRONICO" *sic*;
31. "Sou usuário de vape a mais de 3 anos quando só consegui deixar o cigarro através do uso do vape. Fumei cigarro por 15 anos direto tendo vários quadros de problemas respiratórios. Após o uso do vape nunca mais tive problemas respiratórios , voltei a dormir bem e hoje uso de forma recreativa com 0% de nicotina. O vape me tirou do cigarro normal, me deu uma vida melhor na questão de saúde, ja realizei exames a pouquíssimo tempo e nada foi encontrado de errado em meus pulmões levando uma vida sadia e normal" *sic*;

32. “Tem que liberar”
33. “Tem que ser liberado me salvou do cigarro,me sinto cada dia melhor”
34. “Tenho 48 anos. Estou sem usar cigarro comum há 3 meses. O Vape me ajudou com a reposição de nicotina. Hoje estou usando sem nicotina e diminuindo a frequência de uso do dispositivo” *sic*.

1.4 Percepções da sociedade sobre a seção “Produtos” das páginas 43 a 68 do Relatório Parcial de AIR

Foram recebidas 26 contribuições relativas à seção “Produtos” conforme transcritas a seguir:

1. “A vacina contra COVID também não há conhecimento sobre efeitos de longo prazo e mesmo assim liberarão para população, mesmo com a comprovação de alguns casos de morte por conta da Vacina e dos problemas de miocardite. Então acho injustificado este argumento” *sic*;
2. “Assim como o tabaco é usado em vários modelos de cigarros e tabaco para narguile, o vape e pod tem sua base para produzir a fumaça e levar a nicotina (se apresentada) ao consumidor. Tendo base como glicerina, propileno glicol, flavorizante e/ou nicotina, não há duvidas de que sua queima trará algum problema, assim como o próprio tabaco” *sic*;
3. “Ausência de riscos conhecidos até o momento, ao menos com produtos cuja qualidade pode ser comprovada; Falta de regulamentação que inviabiliza o acesso à produtos seguros e fiscalizados pela ANVISA; Facilidade de circulação de produtos falsos e com substâncias tóxicas pela proibição injustificada dos dispositivos; A maior parte dos cigarros eletrônicos discutidos no relatório são desconhecidos pela comunidade vaping brasileira - SUGESTÃO: Atentar-se para marcas de qualidade como a Vaporesso; ” *sic*;
4. “Cigarroes eletrônicos e produtos de tabaco aquecidos são perigosos e devem ser banidos em definitivo do país. A maioria dos estudos existentes até recentemente que investigam as exposições de cigarros eletrônicos têm se concentrado em quantificar constituintes específicos e conhecidos em e-liquidos, especialmente aqueles presentes em altos níveis em cigarros combustíveis, tais como alcaloides do tabaco, hidrocarbonetos policíclicos aromáticos e formaldeído. Para resolver essa importante questão um grupo de pesquisadores da Johns Hopkins University liderado pela engenheira Carsten Prasse conduziu o primeiro estudo de líquidos (e-liquidos) e aerossóis de DEFs populares nos Estados Unidos, utilizando uma técnica avançada de impressão digital química (fingerprinting). Essa técnica é usada para identificar produtos químicos em alimentos e águas de efluentes (residuais). Além disso empregaram cromatografia líquida - espectrometria de massa de alta resolução (LC-HRMS). Esses pesquisadores realizaram uma análise não direcionada para explorar toda a gama de produtos químicos, tanto no e-líquido quanto nos aerossóis de DEFs.

Eles estudaram eliquidos e aerossóis com sabor de tabaco gerados usando quatro cigarros eletrônicos populares nos Estados Unidos: um descartável, dois dispositivo pods, e um tanque/mod. Os aerossóis produzidos pelos dispositivos eletrônicos para fumar (DEFs) contêm milhares de substâncias e produtos químicos ainda desconhecidos os quais não são divulgados pelos fabricantes, incluindo produtos químicos industriais e cafeína. São quase 2 mil substâncias químicas! ” *sic*;

5. “Como melhor utilizar” *sic*;
6. “Deve haver separação de classes de produto, entre os que possuem apenas características e sabor de Tabaco, os que possuem refrescância (inclusão de mentol) e os que possuem sabores e cápsulas, já que possuem apelo ao consumo diferentes” *sic*;
7. “Entendo que o produto dispositivo eletrônico de fumar é muito menos nocivo à saúde que um cigarro tradicional e tendo uma regulamentação, padrão e qualidade devidas, deveria ser liberado para produção e comercialização no Brasil” *sic*;
8. “faço uso de um mod e Juices de 0% nicotina. O ato de montar o atomizador se tornou uma terapia que me ajuda muito com minha ansiedade” *sic*;
9. “Legalize Já! ” *sic*;
10. “Liberação e taxação digna, de forma que o comércio possa ser feito honestamente. ” *sic*;
11. “Liberar com regulamentação e melhor” *sic*;
12. “No caso são produtos de qualidade quando importados de lojas confiaveis. Mesmo digo em relação aos insumos de consumo” *sic*;
13. “Os produtos atuais não passam por nenhum controle, muitos jovens usam e podem prejudicar a saude” *sic*;
14. “Os produtos de tabaco aquecido possibilitam um menor risco de falsificação por tratarem de pequenos cilindros de tabaco que necessitam um adequado preparo tornando mais difícil de falsificar. Já os vapes principalmente de sistêma aberto tem um risco maior de uso indevido de líquidos inadequados o que eleva o risco aos usuários. Além disso os produtos de tabaco aquecido tem despertado menor interesse por parte dos mais jovens” *sic*;
15. “Os produtos devem ser regularizados o quanto antes” *sic*;
16. “Página 43: Toxicidade - Inserir o estudo da Johns Hopkins que analisa componentes químicos tóxicos presentes nos DEFs, chamado “Characterizing the Chemical Landscape in Commercial E-Cigarette Liquids and Aerosols by Liquid Chromatography−High-Resolution Mass Spectrometry”, publicado no periódico Chemical Research in Toxicology. O estudo sugere que pessoas que usam cigarros eletrônicos estão usando um produto cujos riscos não foram totalmente sistematizados e podem estar se expondo a químicos com consequências adversas à saúde. Segundo o autor sênior do estudo, Carsten Prasse, “o problema é que os aerossóis de cigarro eletrônico contém outras substâncias químicas completamente descaracterizadas, que podem trazer riscos à saúde que nós ainda não sabemos sobre”. O estudo testou com base em

pods de sabor tabaco vendidos pelas marcas Mi-Salt, Vuse, Juul e Blu, onde foram encontradas milhares de substâncias desconhecidas no líquido, e o número de compostos crescia significativamente no aerossol. Os pesquisadores também detectaram compostos semelhantes a hidrocarbonetos condensados, tipicamente associados à combustão, o que os fabricantes dizem que não ocorre com o uso de cigarros eletrônicos. A equipe encontrou quase 2.000 produtos químicos, a grande maioria não identificada. Dentre aqueles que a equipe conseguiu identificar, seis substâncias eram potencialmente prejudiciais, incluindo três substâncias químicas nunca encontradas em cigarros eletrônicos. Além da cafeína, a equipe encontrou três produtos químicos industriais, um pesticida e dois aromatizantes relacionados a possíveis efeitos tóxicos e irritação respiratória. Fonte: artigo no pdf juntado pela ACT na pergunta 25 sob título de "Página 43: Intoxicação", matéria sobre o artigo disponível no link: https://hub.jhu.edu/2021/10/07/vaping-unknown-chemicals/ Página 43: Intoxicação - Inserir trecho da Nota técnica "Nicotina: o que sabemos?", elaborada pela médica Stella Regina Martins, que diz: "Os cigarros eletrônicos com seus atrativos aromas e sabores levaram a um aumento nos casos de intoxicações nicotínicas em crianças americanas abaixo de seis anos de idade. Estudo concluiu que entre janeiro de 2012 a abril de 2015 houve um crescimento mensal de exposição ao cigarro eletrônico superior a 1.492%, sendo 44,1% em crianças com menos de 2 anos. O estudo revelou que nesse período houve 5,2 vezes mais chances de admissão em serviço de saúde, 2,6 vezes mais chances de desfecho grave e uma morte ocorreu por exposição à nicotina líquida dos cigarros eletrônicos" (pag. 12). Fonte: https://actbr.org.br/uploads/arquivos/ACT-Nicotina-NotaTecnica-%284%29.pdf Página 43: Intoxicação - inserir artigo chamado "Adolescent Vaping-Associated Trauma in the Western United States" publicado no Journal of Surgical Research, que trata sobre os malefícios dos cigarros eletrônicos para além da doença EVALI. Há também o risco de explosão dos aparelhos, o que ocorreu com 15 crianças em um período de 4 anos, sendo que a média de idade entre os lesionados foi de 17 anos, e três pacientes disseram que a explosão ocorreu na sua primeira experiência de uso do cigarro eletrônico. Seis crianças precisaram de cirurgia, sendo que uma precisou de múltiplas operações para um dano severo causado na sua mão. Fonte: https://www.journalofsurgicalresearch.com/article/S0022-4804(22)00095-6/fulltext; https://www.webmd.com/mental-health/addiction/news/20220520/exploding-vapes-traumatic-injuries-teens?src=RSS_PUBLIC Página 46: Incluir dados do MMWR/CDC dos Estados Unidos, de outubro de 2021, que destacou que em 2020, entre os 3,6 milhões de estudantes norte-americanos do ensino fundamental e médio que usavam cigarros eletrônicos nos últimos 30 dias (uso atual), 80% reportaram o uso de cigarros eletrônicos com sabor ["In 2020, an estimated 3.6 million (13.1%) U.S. middle and high school students reported using e-cigarettes within the past 30 days (current use); more than 80% of current users reported flavored e-cigarette

use”] Fonte: Weekly / October 1, 2021 / 70(39);1387–1389: https://www.cdc.gov/mmwr/volumes/70/wr/mm7039a4.htm?s_cid=mm7039a4_w Página 46: Incluir estudo chamado “E-Cigarette Use Among Middle and High School Students — National Youth Tobacco Survey, United States, 2021”, que aponta que entre jovens americanos usuários de cigarros eletrônicos, 84,7% usam cigarros eletrônicos com aditivos de sabor e aroma, incluindo 85,8% dos usuários do high school (equivalente ao ensino médio no Brasil) e 79,2% dos usuários do middle school (equivalente ao ensino fundamental 2 no Brasil). Em 2021, 11,3% dos alunos de high school - 1,72 milhões de alunos e 2,8% dos alunos de middle school disseram fazer uso atualmente de cigarro eletrônico. Dentre os usuários atuais de cigarro eletrônico, 43,6% de estudantes do high school e 17,2% dos alunos de middle school disseram terem usado cigarro eletrônico ao menos 20 vezes nos últimos 30 dias: o uso diário reportado foi de 27,6% entre alunos de high school atualmente usuários de cigarros eletrônicos, e 8,3% entre alunos de middle school atualmente usuários de cigarros eletrônicos. Fonte: https://www.cdc.gov/mmwr/volumes/70/wr/mm7039a4.htm Página 49: A respeito da Iniciação, inserir estudo chamado “Use of E-cigarettes and Other Tobacco Products and Progression to Daily Cigarette Smoking”, que conclui que: “experimentar cigarros eletrônicos e vários outros produtos de tabaco antes dos 18 anos é fortemente associado ao tabagismo diário tardio. O grande aumento recente no consumo de cigarros eletrônicos provavelmente reverterá o declínio do consumo de cigarros entre os jovens adultos norte-americanos”. Fonte: https://publications.aap.org/pediatrics/article/147/2/e2020025122/36274/Use-of-E-cigarettes-and-Other-Tobacco-Products-and Página 51: Sobre recaída, inserir estudo chamado “Incidence of Cigarette Smoking Relapse Among Individuals Who Switched to e-Cigarettes or Other Tobacco Products”, que conclui que, com base em uma grande amostragem representativa da população norte-americana, não é possível concluir a hipótese de que mudar para o cigarro eletrônico irá prevenir recaídas ao uso de cigarro tradicional. A evidência sugere que a mudança para os produtos alternativos de tabaco feita por fumantes recentes pode estar associada com um risco maior de recaída para o uso de cigarro tradicional. Esse estudo vai na contramão do discurso da indústria do tabaco, de que esse produto é eficaz para quem quer parar de fumar e não consegue, ou não quer parar de fumar, pois indica que para esse público, há grande chance de recaída para os cigarros convencionais. Fonte: https://publications.aap.org/pediatrics/article/147/2/e2020025122/36274/Use-of-E-cigarettes-and-Other-Tobacco-Products-and Página 54: Inserir dados dispostos na Nota Técnica da Nicotina, elaborada pela médica assistente da divisão de Pneumologia do InCor/HCFMUSP Stella Regina Martins, com destaque para os destaques apontados no fact sheet: A dependência da nicotina caracteriza-se principalmente pela persistência no consumo dessa substância, apesar do conhecimento sobres danos à saúde, e o surgimento de sintomas de abstinência (fissura, que é o desejo intenso de consumo, irritabilidade, ansiedade, humor disfórico ou estado depressivo, dificuldade de concentração,

insônia, aumento do apetite, ganho de peso, frequência cardíaca reduzida) caso haja redução ou interrupção. Os sais de nicotina usados em alguns DEFs alcançam as estruturas mais profundas do sistema respiratório, como brônquios e alvéolos. A absorção é alta e rápida, instalando a dependência de forma veloz. A nicotina é uma droga p*sic*oativa que impacta diversos sistemas e órgãos do corpo humano: CÉREBRO: A exposição precoce à nicotina pode perturbar o curso normal de maturação do cérebro e ter consequências duradouras para a capacidade cognitiva e saúde mental. A nicotina é fator de risco para eventos cerebrais isquêmicos em mulheres, o que é ainda mais potencializado com a associação com anticoncepcionais orais. SISTEMA ENDÓCRINO: Pode contribuir para resistência à insulina. SISTEMA REPRODUTOR: Em homens, pode causar infertilidade, disfunção erétil e impotência. Em mulheres, causa redução dos níveis de estrogênio circulantes, altera a periodicidade normal do ciclo menstrual e pode causar menopausa precoce. SISTEMA CARDIOVASCULAR: Aumenta a frequência cardíaca, a pressão arterial e o consumo de oxigênio e reduz o calibre dos vasos. Está associada a isquemia e infarto. GESTAÇÃO E LACTAÇÃO: Favorece a gravidez ectópica (fora do útero). A exposição intrauterina à nicotina possivelmente afeta as células do ouvido do bebê, ocasionando baixo desempenho nas atividades que dependem das aptidões verbais. Pode diminuir a circulação sanguínea na placenta, levando à ausência de oxigênio e acúmulo de ácido na corrente sanguínea do feto. Afeta o transporte de nutrientes, prejudicando o crescimento fetal. Durante a lactação, a nicotina é eliminada no leite materno, podendo passar para o bebê. TROMBOANGEÍTE OBLITERANTE: Favorece o desenvolvimento de doença inflamatória que acomete as artérias e atinge as extremidades dos membros superiores e inferiores, podendo levar à amputação. ÚLCERA PÉPTICA: Suprime a capacidade de restituição e regeneração das células do epitélio do estômago. OSTEOPOROSE: Fator de risco para a osteoporose em mulheres OLHOS: Estimula a criação de vasos sanguíneos na retina, causando a degeneração macular relacionada à idade. DISLIPIDEMIA: Aumenta a gordura no sangue, o que contribui para doença vascular C NCER: Receptores nicotínicos são encontrados no cérebro, músculos, pulmões, endotélios, rins e pele e desencadeiam uma série de vias celulares envolvidas na carcinogênese. Entretanto, estudos em animais não indicaram que a nicotina por si só é carcinogênica. Evidências sugerem que a nicotina pode promover metástases. Mais estudos são necessários para avaliar possíveis efeitos da nicotina no surgimento do câncer. DOENÇA DA FOLHA VERDE DO TABACO: Acomete agricultores que trabalham com o cultivo do tabaco, em especial durante a fase da colheita, pela absorção pela pele da nicotina presente na folha de fumo. Os principais sintomas são náuseas, vômitos, tontura, fraqueza e cefaléia. Nas intoxicações graves, pode causar convulsões e depressão respiratória, que pode culminar com parada respiratória e morte. Fontes: Nota Técnica https://actbr.org.br/uploads/arquivos/ACT-Nicotina-NotaTecnica-%284%29.pdf e Factsheet: https://actbr.org.br/uploads/arquivos/ACT-Nicotina-FactSheet---220322.pdf <podemos fazer upload do documento> Página 54 :

Incluir informação de que nos Estados Unidos, os fabricantes de DEFs e as empresas de tabaco inicialmente se aproveitaram de uma brecha legal no que se refere à FDA não poder regulamentar produtos com nicotina sintética. Porém, recentemente foi editada uma nova norma autorizando a Food and Drug Administration a regular cigarros eletrônicos e produtos similares que usam nicotina sintética em sua formulação. Fonte: E-cigs using synthetic nicotine come under FDA oversight https://apnews.com/article/science-health-business-tobacco-industry-regulation-9c60b331e2d31236e94848cbdb3fcae7?utm_source=Twitter&utm_medium=APHealthScience&utm_campaign=SocialFlow Página 58. Foi publicado na Tobacco Control um estudo chamado "Perceived effectiveness of objective elements of vaping prevention messages among adolescents", com o objetivo de identificar e testar campanhas de prevenção ao vaping adotadas em nível federal, estadual, local e de organizações não governamentais. Os achados mostram que dependência, produtos químicos, sintomas e efeitos negativos à saúde e a comparação de cigarros foram associados a maior eficácia de mensagem percebida, assim como imagens gráficas e símbolos de advertência. Segmentação da indústria, impacto ambiental, temas de sabor, imagens de alimentos e rostos de pessoas foram associados a menor eficácia de mensagem percebida, assim como hashtags, estatísticas e linguagem em primeira pessoa ou a palavra 'teen' (adolescência). A maioria dos elementos estudados não foi associada ao apelo, mas as peças de campanha com tema de sabor foram associadas ao aumento do apelo ao vaping. Fonte: Perceived effectiveness of objective elements of vaping prevention messages among adolescents - https://tobaccocontrol.bmj.com/content/early/2022/05/08/tobaccocontrol-2021-057151 Página 61 : Artigo publicado no Tobacco Control - "Creating a market for IQOS: analysis of Philip Morris' strategy to introduce heated tobacco products to the Australian consumer market", de Christina Watts, Suzan Burton e Becky Freeman. A partir do contexto de que a Austrália proibiu os produtos de tabaco aquecido, os pesquisadores fizeram um estudo de caso para verificar as estratégias corporativas e atividades de lobbying da Philip Morris para legalizar e distribuir o IQOS - produto de tabaco aquecido da empresa - para o mercado australiano. Chegou-se à conclusão de que a "Philip Morris pressionou fortemente o governo australiano para legalizar os produtos de tabaco aquecido, ao mesmo tempo em que fez planos para vender IQOS em instalações para jovens adultos, como bares, clubes e pubs, caso a sua proposta de alteração legislativa vingasse". Como contribuição do artigo para a literatura, dispõem os autores que "esse estudo de caso fornece informações valiosas para outros países onde a Philip Morris possa estar replicando estratégias semelhantes para enfraquecer a legislação de controle do tabaco". Fonte: Será incluído um pdf intitulado "Página 61". Página 62 e seguintes - Danos à saúde: incluir estudo chamado "A Summary of In Vitro and In Vivo Studies Evaluating the Impact of E-Cigarette Exposure on Living Organisms and the Environment", de Anna Merecz-Sadowska e outros, publicado em 19 de Janeiro de 2020. O presente artigo revisa

os mecanismos de ação do cigarro eletrônico, efeitos da exposição no e-líquido, o impacto sobre os organismos vivos e o meio ambiente. Ele resume as evidências obtidas da cultura de células, modelos animais e seres humanos, compara o vaping com fumar e avalia o impacto dos cigarros eletrônicos sobre a qualidade do ar como aspecto ambiental ligado à saúde humana. Fonte: https://www.mdpi.com/1422-0067/21/2/652/htm Página 62 e seguintes - Danos à saúde: incluir estudo "E-cigarettes alter inflammatory state of brain, heart, lungs and colon" publicado no Journal eLife, em 12 de abril de 2022. Em suma, pesquisadores da Escola de Medicina da Universidade da Califórnia em San Diego relatam que o uso diário de cigarros eletrônicos à base de cápsula altera o estado inflamatório de vários órgãos, incluindo cérebro, coração, pulmões e cólon. Os efeitos também variam dependendo do sabor do cigarro eletrônico e podem influenciar como os órgãos respondem a infecções, como SARS-CoV-2. Fonte: E-cigarettes alter inflammatory state of brain, heart, lungs and colon https://apnews.com/article/science-health-business-tobacco-industry-regulation-9c60b331e2d31236e94848cbdb3fcae7?utm_source=Twitter&utm_medium=APHealthScience&utm_campaign=SocialFlow Fonte: UCSD Scientists Publish First Study Looking at Impacts of JUUL Smoking on Organs https://www.nbcsandiego.com/news/local/ucsd-scientists-publish-first-study-looking-at-impacts-of-juul-smoking-on-organs/2918781/ Página 62 e seguintes - Danos à saúde: incluir estudo chamado "Long-term electronic cigarette exposure induces cardiovascular dysfunction similar to tobacco cigarettes: role of nicotine and exposure duration", publicado no American journal of physiology. Heart and circulatory physiology que aborda os efeitos a longo prazo da exposição aos cigarros eletrônicos, incluindo, inclusive, os efeitos deletérios dos cigarros eletrônicos que não contém nicotina no estudo. Dentre as principais conclusões do artigo, destacam-se: "Thus, our studies provide evidence that long-term ECV (Electronic cigarette (e-cig) vaping) exposure induces deleterious changes with cardiovascular dysfunction and disease similar to that with TCS ((tobacco cigarette smoking)". >>> Nossos estudos evidenciam que exposição prolongada ao consumo de cigarros eletrônicos induz a alterações deletérias com disfunções cardiovasculares e doenças similares àquelas provocadas pelo cigarro [convencional] (tradução livre). "Taken together, our data suggest that e-cig use can predispose to the onset of cardiovascular disease similar to that with TCS (tobacco cigarette smoking) and as such should not be considered a safe alternative to traditional TCS". >>> Nossos dados sugerem que o uso de cigarro eletrônico pode predispor a um desfecho cardiovascular semelhante aos provocados pelo cigarro [convencional] (tradução livre). Fonte: Long-term electronic cigarette exposure induces cardiovascular dysfunction similar to tobacco cigarettes: role of nicotine and exposure duration Página 62 e seguintes - Danos à saúde: incluir informações e evidências apresentadas no Tobacco Atlas, lançado em maio de 2022: "The evidence continues to mount regarding the health harms of e-cigarettes, and there is near total scientific consensus that

these products are harmful to human health. Most comprehensive reviews suggest that when smokers quit to use e-cigarettes exclusively it is very likely to be less harmful than smoking, though the precise level of harm remains unknown. E-cigarette use causes negative pulmonary and cardiovascular effects, and the exposure to high levels of nicotine is particularly worrisome for brain development in youth. Studies based on biomarkers consistently reveal that e-cigarette users are exposed to fewer toxicants and carcinogens than from tobacco smoke, though recent research suggests that the harm is likely greater than initially thought. The harms of HTPs are even less clear, though most experts place the level of harm between that of cigarettes and e-cigarettes." >>> "As evidências continuam a aumentar em relação aos danos à saúde dos cigarros eletrônicos, e há quase total consenso científico de que esses produtos são prejudiciais à saúde humana. As revisões mais abrangentes sugerem que, quando os fumantes param para usar exclusivamente cigarros eletrônicos, é muito provável que seja menos prejudicial do que fumar, embora o nível preciso de danos permaneça desconhecido. O uso de cigarros eletrônicos causa efeitos pulmonares e cardiovasculares negativos, e a exposição a altos níveis de nicotina é particularmente preocupante para o desenvolvimento do cérebro na juventude. Estudos baseados em biomarcadores revelam consistentemente que os usuários de cigarros eletrônicos estão expostos a menos substâncias tóxicas e cancerígenas do que a fumaça do tabaco, embora pesquisas recentes sugiram que o dano é provavelmente maior do que se pensava inicialmente. Os danos dos HTPs são ainda menos claros, embora a maioria dos especialistas coloque o nível de dano entre os cigarros e os cigarros eletrônicos". (tradução livre). Fonte: https://tobaccoatlas.org/challenges/e-cigarettes-htps/ Página 62 e seguintes - Danos à saúde: Incluir estudo chamado "E-Cigarette Use and Risk of Cardiovascular Disease: A Longitudinal Analysis of the PATH Study (2013–2019)", que chegou a conclusão de que o uso dual de cigarros convencionais e cigarro eletrônico está associado à um aumento significado do risco de doenças cardiovasculares comparado ao não uso. O risco de doença cardiovascular de uso dual não difere do risco entre aqueles que usam exclusivamente cigarros convencionais. Fonte: https://www.ahajournals.org/doi/10.1161/CIRCULATIONAHA.121.057369
Página 65: reforçar o alerta emitido pela Anvisa, sobre a elaboração de um Formulário para Registro de Doenças Pulmonares relacionadas ao uso de Dispositivos Eletrônicos para Fumar, em parceria com a Associação Médica Brasileira, para que médicos pudessem notificar possíveis casos no Brasil de EVALI. Considerar, também, a possibilidade de tornar essa notificação compulsória, visto que tem saído na mídia diversos casos de relatos de usuários de DEF que não refletiram em aumento das notificações de EVALI, além da possibilidade de estimular/apoiar capacitações de equipes médicas no país sobre a doença e sobre a importância de notificação a Vigilância Sanitária a respeito.
Página 65: incluir revisão sistemática de evidências financiada pelo governo da Austrália e recentemente publicada pela Universidade da Austrália, em 07 de

abril de 2022, chamada “Electronic cigarettes and health outcomes: systematic review of global evidence” de Emily Banks e outros. O estudo aponta muitas áreas com evidências ainda em falta ou muito fracas para corroborar conclusões definitivas. Entretanto, o relatório aponta evidências que dão de moderadas a conclusivas em algumas questões: Cigarros eletrônicos em relação ao consumo de cigarros – fortes evidência de que aqueles que nunca fumaram e usam cigarros eletrônicos têm cerca de três vezes mais chances de iniciar o tabagismo; fortes evidências de que não fumantes que usam cigarros eletrônicos têm cerca de três vezes mais chances de se tornarem fumantes habituais; evidências limitadas de que ex-fumantes que usam cigarros eletrônicos são mais propensos a recair no tabagismo. As conclusões da revisão destacam preocupações específicas com a aceitação dos jovens e afirmam que os cigarros eletrônicos de nicotina são “altamente viciantes” e estão sustentando o uso crescente e generalizado entre crianças e adolescentes. Saúde respiratória – evidências conclusivas de que o uso de cigarros eletrônicos pode causar doenças respiratórias (enquanto o THC e o acetato de vitamina E estão implicados na maioria dos casos EVALI, 14% dos pacientes relataram uso apenas de produtos que liberam nicotina). Queimaduras e lesões – evidências conclusivas Envenenamento - evidências conclusivas Perigos ambientais com implicações para a saúde – evidências conclusivas de aumento de partículas no ar em ambientes fechados; evidências substanciais de que os cigarros eletrônicos podem causar incêndios e resíduos ambientais Complicações neurológicos – evidências conclusivas de que o uso de cigarros eletrônicos pode levar a convulsões Efeitos adversos menos graves – evidência moderada de sintomas como irritação na garganta, tosse, tontura, dores de cabeça que ocorrem com o uso de cigarros eletrônicos de nicotina As conclusões da revisão afirmam que o uso duplo de e-cigs/cigs é o padrão mais comum, geralmente considerado um resultado adverso. Para muitas questões, a revisão observa que, neste momento, ainda há evidências insuficientes, limitadas ou inexistentes nas quais basear conclusões firmes – isso inclui, por exemplo, pesquisas sobre a eficácia da cessação: Cigarros eletrônicos em relação ao tabagismo e cessação da nicotina – ainda limitado/insuficiente/sem evidências Fonte: Electronic cigarettes and health outcomes: systematic review of global evidence https://apnews.com/article/science-health-business-tobacco-industry-regulation-9c60b331e2d31236e94848cbdb3fcae7?utm_source=Twitter&utm_medium=APHealthScience&utm_campaign=SocialFlow Summary: SUMMARY BRIEF: REVIEW OF GLOBAL EVIDENCE ON THE HEALTH EFFECTS OF ELECTRONIC CIGARETTES https://nceph.anu.edu.au/files/E-cigarettes%20health%20outcomes%20review%20summary%20brief%202022.pdf Resumo feito pela Phy*sic*ians for a Smoke Free Canada com os principais achados do artigo: A report commissioned by the Australian government reviews the evidence on the health outcomes of e-cigarettes. https://smoke-free-canada.blogspot.com/2022/04/a-report-commissioned-by-australian.html

Arquivos da pergunta 25: “Characterizing the Chemical Landscape in Commercial E-Cigarette Liquids and Aerosols by Liquid Chromatography–High-Resolution Mass Spectrometry” citado no item ‘Página 43: Toxicidade’ está em PDF, nomeado como “Characterizing the Chemical Landscape” “Creating a market for IQOS: analysis of Philip Morris’ strategy to introduce heated tobacco products to the Australian consumer market” citado no item 'Página 61’ está em PDF, nomeado como “Creating a market for IQOS”” *sic*;

17. “Pesquisa que evidencia dano à mucosa oral com uso de cigarro eletrônico em usuários do Brasil” *sic*;
18. “POD's e MOD's para uso de e-juices nicsalt e freebase são os principais aliados no combate ao tabagismo e devem ser regulamentados o quanto antes” *sic*;
19. “Posso dizer que tem muitas pessoas que não entendem do assunto, e usam uma nicotina em um aparelho de fribase, tentam usar para outros fins, mas eu uso apenas o bá*sic*o, glicerina, propileno, e essência de tabaco, e 3 mg de nicotina” *sic*;
20. “Produtos e dispositivos que poderiam ser regulamentados” *sic*;
21. “Proibir o uso de cigarros eletrônicos de todos os tipos” *sic*;
22. “Reduz considerável o risco a saúde. Em países desenvolvidos é utilizado como tratamento para reduzir os riscos do hábito de fumar” *sic*;
23. “Sobre os produtos, a venda ser criminalizada não faz jus ao produto pelo fato do mesmo não conter sub produtos ilegais, em outros ramos já são utilizados os mesmo e continuam legais” *sic*;
24. “Sou a favor da liberação dos cigarros eletrônicos, pois eles estando devidamente regulamentados no Brasil, as empresas serão fiscalizadas e os produtos terão qualidade e com isso reduzirão em até 95% os danos causados pelos cigarros tradicionais, além de combater o contrabando, que hoje está tomado no Brasil” *sic*;
25. “SOU FAVORÁVEL À LIBERAÇÃO DE CIGARRO ELETRONICO” *sic*;
26. “Uso indevido não pode ser usado como justificativa para impedir a liberdade de milhões de pessoas. Se alguém tomar 1 garrafa de cachaça pelo gargalo e engolir um caco de vidro, cachaça vai ser proibida no Brasil? Sobre os aditivos, enquanto houver cervejas, refrigerantes, sucos, iogurtes, biscoitos, perfumes, cremes dentais (...), haverá flavorizantes e aromatizantes artificiais. E a opção de não consumir nada disto sempre existirá. Da mesma forma, quem não vapora e não tem interesse, vai continuar podendo viver sem fazer isto” *sic*.

1.5 Percepções da sociedade sobre a seção “Cessação” das páginas 70 a 71 do Relatório Parcial de AIR

Foram recebidas 7 contribuições relativas à seção “Cessação” conforme transcritas a seguir:

1. “Assim como o adesivo de nicotina ajuda a diminuir a necessidade de tragadas, o eletrônico também contribuirá muito” *sic*;
2. “Conheço casos de pessoas que eram fumantes e viciados em cigarro e pararam graças aos dispositivos, pois nele havia somente a nicotina que supre a necessidade do fumante. Os dados falam que não apresentam relatórios de pessoas que pararam de fumar graças aos dispositivo porque não foram atrás para realmente saber a história e os relatos de cada ex fumante” *sic*;
3. “Legalize Já! ” *sic*;
4. “O cigarro eletrônico não pode ser considerado terapêutico visto que perpetua a dependência a nicotina e muitas vezes ate regula os receptores de nicotina para maior consumo. No ambulatório de Cessação do Tabagismo do INCOR estamos dosando cotinina urinária em usuários do produto e temos detectado valores acima de 600 ng/ML. correspondente a consumo superior a 20 cigarros, e muitos desses usuários antes de trocarem o cigarro pelo eletrônicos, consumiam menos que 20 cigarros /dia. Observamos que a dependência ao cigarro eletrônico é maior que a do cigarro convencional , pois o produto é de fácil uso, sem muita restrição. Considerando que ainda não existem diretrizes para tratamento da dependência ao cigarro eletrônico, adotamos empiricamente a orientação para os pacientes voltarem a usar o comum, pois a dependência ao cigarro comum sabemos tratar com alta eficácia” *sic*;
5. “Observe-se o trecho: ""Conforme revisão sistemática (...), foi avaliada a eficácia do cigarro eletrônico (CE) na cessação do tabagismo. Apesar de os resultados DEMONSTRAREM UMA MAIOR ABSTINÊNCIA SUSTENTADA no grupo do CE com nicotina em comparação ao CE sem nicotina (...), quando comparado à terapia de reposição de nicotina (TRN), o estudo NÃO APONTOU DIFERENÇA (...) entre os grupos."" Ora, se não houve diferença, as duas alternativas são semelhantes, com a diferença sendo o veículo de entrega da nicotina. Logo, o vapor pode ser usado por quem tiver esse interesse, não cabendo ao Estado decidir que o indivíduo pode receber nicotina por quaisquer outros modos, menos vapor” *sic*;
6. “Página 70: Incluir estudo que afirma que cigarros eletrônicos não funcionam para cessação, já mencionado na contribuição referente à Página 49. Página 71: Tratamento do tabagismo no Brasil: A despeito do relatório deixar bem claro que os DEF não fazem parte das alternativas para o tratamento do tabagismo, uma vez que um dos principais argumentos por parte dos defensores desses dispositivos é de que eles poderiam se prestar para a cessação, sugerimos que esse tópico seja melhor desenvolvido, com mais informações sobre o tratamento do tabagismo no Brasil disponível na rede pública de saúde (e eventualmente na rede suplementar). Além disso, sugerimos também incluir como se dá a execução dos programas de cessação pelas Secretarias Estaduais, quais os medicamentos à disposição dos fumantes que quiserem parar de fumar, quais as taxas de sucessos dos medicamentos existentes, dentre outras informações relevantes. Dessa forma, é possível apresentar ao leitor argumentos suficientes para demonstrar que não só se verifica no Brasil uma queda na prevalência de fumantes, mas que para quem quiser parar de fumar há disponível tratamento

sem custo pelo Sistema Único de Saúde. Logo, ainda que os DEFs fossem eficazes para a cessação (o que diversas evidências indicadas no relatório indicam que não o são), ainda sim o fumante não fica desamparado e sem alternativas. Fonte: https://www.inca.gov.br/sites/ufu.sti.inca.local/files//media/document//protocolo-clinico-e-diretrizes-terapeuticas-do-tabagismo.pdf Página 71: Tratamento do tabagismo no Brasil: O relatório aborda brevemente os tratamentos do tabagismo disponíveis no Brasil, mas o relatório não aborda sobre a ausência de tratamentos disponíveis para quem deseja parar de usar DEFs - tanto como problemática a ser endereçada com a regularização dos DEFs, quanto como problemática atual a ser enfrentada nos dias de hoje, mesmo com a proibição de sua comercialização. A respeito, artigo de Bold e outros ("School-based E-cigarette cessation programs: What do youth want?", de 28 de outubro de 2021) menciona achados identificados e questões a serem endereçadas quando desenvolver um programa de cessação de DEFs para escolas. Fonte: https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S030646032100352X#:~:text=The%20most%20frequently%20endorsed%20skills,concentration%2Fattention%20(55%25)" *sic*;

7. "Sou a favor da liberação dos cigarros eletrônicos, pois eles estando devidamente regulamentados no Brasil, as empresas serão fiscalizadas e os produtos terão qualidade e com isso reduzirão em até 95% os danos causados pelos cigarros tradicionais, além de combater o contrabando, que hoje está tomado no Brasil" *sic*.

1.6 Percepções da sociedade sobre a seção "Uso Dual" da página 71 do Relatório Parcial de AIR

Foram recebidas 6 contribuições relativas à seção "Uso Dual" conforme transcritas a seguir:

1. "Em alguns países é vendido como remédio" *sic*;
2. "Há quem beba cerveja, whisky e cachaça numa mesma ocasião. Alguém cogita proibir alguma desas 3 substâncias? " *sic*;
3. "Legalize Já! " *sic*;
4. "Página 72: Incluir artigo publicado em 11 de março de 2022, chamado "Awareness and Use of Heated Tobacco Products Among Middle School and High School Students, United States, 2019–2020", com descrição com base em amostragem nacionalmente representativa de uso atual e uso em algum momento de produtos de tabaco aquecido entre alunos do ensino fundamental e ensino médio nos Estados Unidos, bem como as mudanças da prevalência entre 2019 e 2020. Segundo o estudo, 12,8% dos estudantes relataram já terem ouvido falar dos produtos de tabaco aquecido em 2019, sendo que esse percentual aumentou em 2020. 2,6% dos alunos relataram já terem usado produto de tabaco aquecido em 2019, e em 2020 esse percentual foi de 2,4%. A prevalência em 2019 foi de 1,6% e em 2020 de 1,4%. O estudo comenta que a prevalência de conscientização da existência dos produtos de tabaco aquecido

significativamente aumentou entre alunos do ensino fundamental e médio durante os anos de 2019 e 2020, sendo de 1 em 8 em 2019 para 1 em 5 em 2020. Achados do estudo também revelaram que jovens que já usaram algum produto de tabaco tinham maior chance de usar produtos de tabaco aquecido. Fonte: https://academic.oup.com/ntr/advance-article/doi/10.1093/ntr/ntac065/6563576 Página 72: Incluir informações e evidências divulgadas no Tobacco Atlas, publicado em maio/2022: “The evidence strongly suggests that dual use of e-cigarettes and combustible products continues to be very common. The gains for public health in terms of dual use appear to be extremely low or nonexistent, as the damage from continuing to smoke even a few cigarettes each day is high. There is also some evidence that under some conditions dual use is more harmful than smoking alone, particularly for the respiratory system.”>>> “As evidências sugerem fortemente que o uso duplo de cigarros eletrônicos e produtos comburentes continua sendo muito comum. Os ganhos para a saúde pública em termos de uso duplo parecem ser extremamente baixos ou inexistentes, já que os danos de continuar fumando mesmo alguns cigarros por dia são altos. Há também algumas evidências de que, em algumas condições, o uso duplo é mais prejudicial do que fumar sozinho, principalmente para o sistema respiratório”. (tradução livre) Fonte: https://tobaccoatlas.org/challenges/e-cigarettes-htps” *sic*;

5. “SOU FAVORÁVEL À LIBERAÇÃO DE CIGARRO ELETRONICO” *sic*;
6. “Tendo em vista a quantidade de pessoas utilizando vaporizadores ilegais - o que não é difícil de perceber saindo a noite em qualquer local onde tenham convivência pública de jovens - o motivo de proibição que alega que pessoas não fumantes podem acabar aderindo ao produto, é desqualificado. A realidade é que o produto já está na boca do povo (literalmente), e infelizmente ainda é um produto ilegal e que por não ter controle de qualidade, pode oferecer mais danos à saúde do que os produtos fabricados por empresas responsáveis” *sic*.

1.7 Percepções da sociedade sobre a seção “Promoção, publicidade e propaganda” das páginas 73 a 96 do Relatório Parcial de AIR

Foram recebidas 16 contribuições relativas à seção “Promoção, publicidade e propaganda” conforme transcritas a seguir:

1. “A propaganda acontece de forma informal, tem varios sites e paginas nas redes sociais. Não pode permitir isso” *sic*;
2. “Acho muito válido afim de difundir e desmistificar o uso de cigarro eletrônico” *sic*;
3. “Acredito que a publicidade sobre tabaco já está bem consolidada. Não há necessidade de mudança” *sic*;
4. “Acredito que as tratativas quanto a publicidade devem ser similares as do cigarro convencional, os dispositivos devem ser vistos como ferramenta de diminuição de danos e processo de desmame de nicotina” *sic*;

5. “As empresas deveriam ser capazes de realizar propaganda em seus websites, através de busca ativa pelo consumidor, com controle de acesso à maiores de 18 anos” *sic*;
6. “Certificar os benefícios que a redução de produtos tóxicos trouxeram à minha vida” *sic*;
7. “Devem existir, ja que o risco é 95% menor que um cigarro comum” *sic*;
8. “Legalize Já! ” *sic*;
9. “Não acho que deva ter propaganda. E uma ferramenta de auxilio de combate ao tabagismo. Portanto restrito ao publico fumante. Sendo promovido apenas por especialistas ou até mesmo por medicos, assim como é feito na Inglaterra” *sic*;
10. “Obter informações” *sic*;
11. “Página 73 e seguintes: incluir informações publicadas no novo relatório da Tobacco Atlas, que dispõe sobre o uso de cigarros eletrônicos nos últimos 30 dias entre adultos e jovens. Abaixo, estão os dados comparando o uso de cigarros eletrônicos em alguns países entre adultos e jovens: Estados Unidos: 2,3% (adultos); 19,6% (jovens) Argentina: 1,1% (adultos); 7,1% (jovens) Itália: 2,4% (adultos); 17,5% (jovens) Reino Unido: 5,7% (adultos); 6% (jovens) República Tcheca: 4,9% (adultos); 11,2% (jovens) Suiça: 1,5% (adultos); 16,8% (jovens) Polônia: 1,4% (adultos); 23,4% (jovens) Malásia: 4,9% (adultos); 9,8% (jovens) Fonte: https://tobaccoatlas.org/challenges/e-cigarettes-htps/ Página 73 e seguintes: incluir o statement da Truth Initiative, em que contrasta o discurso da indústria de redução de danos, e a que se refere o discurso de redução de danos adotado por profissionais de saúde. A saúde adota o termo “redução de danos” como o princípio de providenciar alternativas menos danosas àqueles que não conseguem parar de usar substâncias danosas à saúde, tudo baseado em evidências científicas. Já a indústria do tabaco vem se utilizando desse discurso como parte de uma estratégia de negócio para expandir o número de usuários e o mercado de produtos de nicotina. Essa abordagem da indústria do tabaco contrasta a redução de danos como uma estratégia de saúde pública, na medida em que o objetivo é ajudar usuários de produtos de tabaco que não parariam de fumar se não fossem essas estratégias. A intenção desses experts em saúde pública, no caso, é o de saúde pública, ao passo que a intenção da indústria do tabaco é aumentar seu lucro. Sobre a estratégia de redução de danos como medida de saúde pública, evidências científicas independentes e rigorosa supervisão regulatória consideram o impacto na saúde da população, enquanto no discurso da indústria, os produtos entram no mercado sem qualquer avaliação prévia do impacto na saúde da população, além das evidências e estudos em geral serem financiadas pela própria indústria. Enquanto no caso das estratégias de redução de danos adotadas por profissionais de saúde os produtos são desenvolvidos e promovidos de maneira controlada, para assegurar que não sejam atrativos aos não usuários antes da entrada dos mesmos no mercado, a indústria do tabaco desenvolve e promove produtos de forma apelativa ao público maior, o que inclui jovens - fazendo uso de táticas

como aditivos de sabor e aroma, embalagens coloridas, e campanhas de marketing abrangentes. Como parte da conclusão, destaca-se: “While it is true that policies restricting nicotine delivery should consider current smokers, this aim can and should be accomplished through more targeted and efficient means than allowing the industry lightly restricted access to addict young people in exchange for vague promises of eventual market transformation. The decades of fraud, malfeasance, and the targeting of youth by purveyors of non-therapeutic nicotine cannot be denied. It will take strong, independent, and public health focused regulatory leadership to end the tobacco epidemic.”>> “Embora seja verdade que as políticas que restringem a entrega de nicotina devam considerar os fumantes atuais, esse objetivo pode e deve ser alcançado por meios mais direcionados e eficientes do que permitir à indústria acesso levemente restrito a jovens dependentes em troca de promessas vagas de eventual transformação do mercado. As décadas de fraude, prevaricação e o direcionamento [de suas táticas] aos jovens por fornecedores de nicotina não terapêutica não podem ser esquecidas. Será necessária uma liderança regulatória forte, independente e focada na saúde pública para acabar com a epidemia do tabaco.” (tradução livre) Fonte: https://truthinitiative.org/our-top-issues/truth-initiative-statement-harm-reduction Página 73 e seguintes: incluir o Fact Sheet da Tobacco Free Kids chamado Perspective of the Campaign for Tobacco-Free Kids on Harm Reduction, que tem, como mensagens chaves: 1) políticas de redução de danos genuínas podem ajudar a reduzir os males causados por produtos de tabaco, mas somente se administradas de forma apropriada; 2) as alegações da indústria de redução de danos não são novidade - de filtros que alegaram representarem um avanço tecnológico, aos cigarros “lights” e “com pouco alcatrão”. A indústria do tabaco já introduziu por diversas vezes novos produtos alegando que reduziriam o dano, mas sempre de forma inconsistente com o propósito de reduzir dano. Ao invés de reduzir dano, esses produtos ajudaram a expandir ainda mais a base de consumidores da indústria, por atrair jovens à iniciação, e por manter fumando aqueles fumantes que tinham a intenção de parar de fumar. 3) O comportamento da indústria do tabaco hoje é inconsistente com as políticas de saúde pública de redução de danos. A indústria novamente prioriza manter e expandir sua base de consumidores ao invés de reduzir o número de pessoas que usam produtos de tabaco. Fonte: https://www.tobaccofreekids.org/assets/factsheets/0417.pdf Página 73 e seguintes: Incluir relatório da Vital Strategies sobre as estratégias de publicidade nas redes sociais empregadas para atrair jovens para usar cigarro eletrônico na Indonésia. Em suma, o relatório analisa dados coletados do Tobacco Enforcement and Reporting Movement (TERM), uma ferramenta de monitoramento de mídia digital que rastreia o marketing on-line do tabaco em notícias on-line, postagens de mídia social e conversas. O relatório revela como as marcas usam as mídias sociais para comercializar diretamente produtos para jovens com conteúdo destinado a atraí-los e atraí-los para as lojas online. Dentre as principais descobertas do estudo, destacam-se: (i) Os jovens indonésios estão

sendo expostos ao marketing de cigarro eletrônico nas redes sociais, sendo que mais de ⅔ do marketing de tabaco observado nas mídias sociais é para cigarros eletrônicos (68%); (ii) Quatro das sete marcas de cigarros eletrônicos comercializados nas mídias sociais são baseados na China, que é a principal fonte de cigarros eletrônicos usados na Indonésia; porém, isso pode mudar à medida que mais empresas multinacionais consideram explorar esse mercado; (iii) As empresas de cigarros eletrônicos estão po*sic*ionando seus produtos como se fossem um produto qualquer para consumo de uso diário ou estilo de vida, e não um produto perigoso para prender crianças e jovens ao vício à nicotina - com o intuito, em última análise, de promover sua aceitabilidade social. Os cigarros eletrônicos estão sendo enquadrados como glamorosos (8% das postagens) ou como gadgets de alta tecnologia obrigatórios (60% das postagens) que podem ser usados para truques de festa e entretenimento (13% das postagens). As empresas postam também vídeos instrutivos (8% das postagens) sobre como usar os produtos, para reduzir as barreiras à iniciação e normalizar seu uso. Fonte: Vape Tricks in Indonesia: How E-Cigarette Companies Use Social Media To Hook Youth Página 73: Incluir dados relativos à Pesquisa Nacional de Saúde (PNS) 2019, que apontam que a proporção de indivíduos que viram propaganda ou anúncio de cigarros nos pontos de venda é maior entre aqueles com idade entre 18-24 anos, tanto entre fumantes ou não fumantes. Entre 2013 (37,6%) e 2019 (22,5%) , essa proporção reduziu mostrando o efeito das normas sobre esse tema. Fonte: https://www.inca.gov.br/sites/ufu.sti.inca.local/files//media/document//resultados_pesquisa_nacional_saude_2019.pdf Página 77: Destacar que a Fundação para um Mundo Livre da Fumaça inclui inverdades sobre a venda de dispositivos eletrônicos para fumar no Brasil em sua página: “A venda de cigarro eletrônico é permitida no Brasil, apenas sob licença da Anvisa como dispositivos para cessação do tabagismo” (tradução livre). Mesmo que tenha mencionado a permissão condicionada à obtenção de registro pela Anvisa, a mensagem principal é de que estaria autorizado – o que não é verdade. O comércio, importação e propaganda desses produtos estão proibidos no Brasil pela RDC 46/2009. A Agência admite a solicitação de registro de produtos eletrônicos de fumar mediante a comprovação da eficácia de sua finalidade em auxiliar no tratamento para deixar de fumar e/ou oferecer aos fumantes um produto menos nocivo, mediante a apresentação de estudos toxicológicos. Essa admissibilidade na legislação não os torna permitidos, diferentemente do que afirmou a Fundação, de modo que esse tipo de conteúdo promove desinformação. Fonte: https://www.smokefreeworld.org/health-science-research-2/health-science-technology-agenda/data-analytics/global-state-of-smoking-landscape/state-smoking-brazil/ Página 77. Mencionar que no Brasil até a presente data, não foram identificadas entidades ou grupos diretamente financiados pela Fundação. No entanto, o canal de Youtube VidaNews (internacional) é financiado pela Fundação e tem produzido programas com participação de defensores de uso do vape como o Alexandro Lucian, autuado pela Anvisa (AIS 059/2018) e

também proprietário do Projeto VaporAqui e promotor de dispositivos eletrônicos para fumar no Brasil. Adicionalmente, a Consumer Choice Center (CCC), com histórico de financiamento pela indústria do tabaco, tem uma agenda focada na desregulamentação de setores como os da saúde, tabagista. Desde 2020, tem no Brasil uma representante, a Cesco, que se intitula como um novo grupo lobista, que visa defender os interesses dos consumidores. Fontes: https://www.youtube.com/watch?v=I3tTphE08H4&feature=youtu.be https://jornalggn.com.br/artigos/cesco-chegou-ao-brasil-e-pode-causar-mais-mortes-que-coronavirus-por-ruben-rosenthal/ https://consumerchoicecenter.org/about-us/#faq Página 78. Relativo às estratégias das empresas de DEF, incluir o relatório "Desmascarando a indústria do tabaco na América Latina", elaborado por seis países destacando as estratégias das empresas de tabaco durante a pandemia da Covid-19, incluindo o marketing de novos produtos. Fonte: https://actbr.org.br/uploads/arquivos/DESENMASCARANDO-A-LA-INDUSTRIA-TABACALERA-EN-AME%CC%81RICA-LATINA-CO%CC%81MO-INTENSIFICA-SUS-ESTRATEGIAS-DE-COMERCIALIZACIO%CC%81N-EN-TIEMPOS-DE-LA-COVID-19-UN-REPORTE-REGIONAL-DE-SEIS-PAI%CC%81SES.-%28PORTUGUES%29V4.pdf Página 82. Incluir que, apesar da proibição total da publicidade de cigarro eletrônico, sempre que uma propaganda puder ser vista ou ouvida por jovens, o Canadá registrou aumento sucessivo de consumo desses produtos entre estudantes do ensino médio, passando de 9% (2014-15) para 29% (2018-19). Fonte: https://www.canada.ca/en/health-canada/services/canadian-student-tobacco-alcohol-drugs-survey.html Página 84. Relacionar as campanhas de marketing de DEF às de cigarros convencionais que contribuíram para a epidemia de tabagismo se instalar, para evidenciar que as estratégias são muito similares e que, em virtude disso, são potencialmente direcionadas a públicos específicos em razão das diferentes marcas. Página 93. Incluir o Relatório da "Dependência à pronta entrega", que avaliou a promoção e comercialização de produtos de tabaco, incluindo os DEF, e sugere a ocorrência de vendas a menores por plataformas de entrega a domicílio. Além disso, monitoramento das redes sociais no Brasil mostra que esses produtos têm sido comercializados por esse canal. Fontes: https://actbr.org.br/post/monitoract-setembro/19082/#:~:text=alimentar%20e%20nutricional%E2%80%9D.-,TikTok%3A%20onde%20tudo%20%23pod,-Victoria%20Rabetim%20e https://actbr.org.br/post/dependencia-a-prontaentrega/18780/ Página 94. Incluir artigo publicado na Revista Brasileira de Cancerologia publicizando formas de promoção de DEFs nas redes sociais durante a pandemia. Fonte: https://rbc.inca.gov.br/index.php/revista/article/view/1108 Página 101. Incluir a participação e patrocínio da indústria do tabaco em eventos técnicos-científicos no Brasil, como uma forma de lobby. Durante o ano de 2017, foram realizados debates sobre tabagismo e redução de danos promovidos por instituições de diferentes áreas. Em junho, a Sociedade Brasileira de Toxicologia (SBTox) promoveu o "Ciclo de Debates: Redução de Danos no Tabagismo" com a

participação do pesquisador Marcus Malta, que informou ter visitado a fábrica da PM. Em agosto, a PM patrocinou através da Folha de S.Paulo o "Fórum Mudança de Hábitos e Redução de Danos – Mesa 1: Redução de Danos no Uso de Tabaco". Em novembro, aconteceu a roda de conversa "Produtos de Tabaco de Nova Geração – O que diz a Ciência?" promovido pelo Departamento de Química do Centro Tecnológico Científico da Pontifícia Universidade Católica do Rio de Janeiro (PUC/RJ), com a participação de representante da BAT e do pesquisador Riccardo Polosa, que recebeu recursos da PMI em 2004. Durante o 20º Congresso Brasileiro de Oncologia Clínica foi realizado um simpósio satélite promovido pela Universidade do Estado do Rio de Janeiro (Uerj) sobre cigarro eletrônico, onde Riccardo Polosa também participou. E, em novembro, Dia Nacional de Combate ao Câncer, houve um "Fórum Temático do Instituto Oncoguia" sobre o tema, promovido por Media Lab Estadão. Em maio de 2019, a Faculdade de Medicina São Leopoldo Mandic, com apoio do Instituto de Pesquisa e Apoio ao Desenvolvimento Social (IPADS), organizou o Seminário Internacional de Políticas de Redução de Danos em Tabagismo. Destaca-se que em 2017, a faculdade havia recebido a visita de pesquisadores da Philip Morris para "conhecer a infraestrutura de laboratórios e o projeto pedagógico da Instituição e propor uma parceria para que a Faculdade possa auxiliar a Philip Morris nas pesquisas do projeto de Redução de Danos à Saúde". Em novembro de 2020, foi realizado virtualmente o II Seminário Internacional de Redução de Danos sobre Tabagismo , coordenado pela Faculdade, IPADS, Vapor Aqui e "É de Lei", e recebeu o apoio da Philip Morris Brasil. Fonte: https://www1.folha.uol.com.br/seminariosfolha/2017/08/1907245-confira-a-programacao-completa-do-forum-sobre-reducao-de-danos.shtml https://portugues.medscape.com/verartigo/6501835 https://www.youtube.com/watch?v=6LF0lHUxn3k&list=PLhAfwrwbCr8VvDQ8B-RQrngATMdJPj1s4&index=1 https://slmandic.edu.br/coordenador-de-comunicacao-cientifica-da-philip-morris-visita-slmandic/ https://conteudo.slmandic.edu.br/2-seminario-internacional-de-reducao-de-danos-sobre-o-tabagismo" *sic*;

12. "Proibir toda e qualquer propaganda sobre cigarros eletrônicos" *sic*;
13. "Se fossem atrás, fizessem pesquisas PROFUNDAS no Brasil, relatassem e procurassem mais, se fizessem campanhas mostrando como o mesmo ajuda milhares de pessoas a conter o uso do cigarro, seria possível fazer uma campanha com as informações corretas e ajudando a população a exterminar o vício do tabagismo. Tudo tem seu maleficio, mas o maior deles é vedar os olhos para a realidade, e fazer com que as pessoas adoeçam mais e mais com o uso do cigarro. Os adolescentes estão tendo acesso facilmente porque comerciantes idiotas apenas vendem sem se importar com o bem estar do outro. SÃO CRIANÇAS QUE NUNCA COLOCARAM NICOTINA NO CORPO! As campanhas devem ser atrativas para conscientizar o USO LEGAL, não para chamar atenção de quem deveria estar estudando e vivendo a vida com os amigos, se divertindo em um jogo ou uma reunião" *sic*;

14. “Só a favor da livre propaganda, dentro de critérios civis dignos (sem utilizar crianças e animais) ” *sic*;
15. “Sou a favor da publicidade em redes sociais, pois hoje o contrabando comunica e as empresas formais, terão a obrigação de comunicar de forma correta e serão fiscalizadas” *sic*;
16. “SOU FAVORÁVEL À LIBERAÇÃO DE CIGARRO ELETRONICO” *sic*.

1.8 Percepções da sociedade sobre a seção “Pareceres Externos sobre os DEF” das páginas 103 a 136 do Relatório Parcial de AIR

Foram recebidas 8 contribuições relativas à seção “Pareceres Externos sobre os DEF” conforme transcritas a seguir:

1. “Com base nos estudos atuais de outros países tipo Reino Unido é confirmado uma baixa de 95% de danos a saúde em comparação com o cigarro convencional” *sic*;
2. “Desconheço” *sic*;
3. “Legalize Já! ” *sic*;
4. “Liderei como coordenador da Comissão de Tabagismo da Sociedade Brasileira de Pneumologia e Tisiologia (SBPT) a união de diversas entidades médica, como a Associação Médica Brasileira (AMB), a Associação Brasileira de Estudos do Álcool e Outras Drogas (ABEAD), a Associação Brasileira de Saúde Coletiva (ABRASCO), a Sociedade Brasileira de Cardiologia (SBC) e a Sociedade Brasileira de Pediatria (SBP), bem como diversas outras entidades signatárias do documento, po*sic*ionam-se veemente contra a liberação da comercialização, importação e propagandas de quaisquer dispositivos eletrônicos para fumar, mantendo posição a favor da manutenção da RDC 46/2009. Os DEFs são uma ameaça à saúde pública, porque representam uma combinação de riscos: os já conhecidos efeitos danosos à saúde e o aumento progressivo do seu uso no país. Em especial, esses dispositivos atraem pessoas que nunca fumaram, persuadidas pelos aromas agradáveis, sabores variados, inovação tecnológica e estigmas de liberdade. E não são produtos de cessação do tabagismo, são produtores de dependência química. No Curso Nacional de atualização em Pneumologia (CNAP) de 2022 que visa a educação continuada de médicos pneumologistas e generalistas o aspecto que cigarros eletrônicos não são tratamento de tabagismo foram extremamente enfatizados” *sic*;
5. “Muitos países já liberaram o uso dos dispositivos DEF a um bom tempo e não apresentam problemas” *sic*;
6. “Página 109: corrigir o texto: “O documento destaca a publicação da RDC nº 46/2009, pela Anvisa, que proibiu a comercialização, importação e marketing destes produtos, como sendo “uma das suas medidas de maior visão de saúde pública no que tange ao controle de produtos fumígenos”. Página 113: Alexandro Lucian, proprietário do canal Vapor Aqui, é Diretor do DIRETA, ou Diretório de Informações para Redução dos Danos do Tabagismo - “uma organização não governamental, sem fins lucrativos, formada por técnicos de

redução de danos (RD), profissionais da área da saúde, representantes do campo legal, social e ambiental", que tem a missão de "ser um agente transformador nas políticas públicas de saúde do tabagismo, através da estratégia de Redução de Danos". Dentre os objetivos da organização, citam-se: (i) Promover o debate; (ii) Defender o direito de pessoas adultas fazerem suas escolhas de forma responsável em relação ao consumo do tabaco e/ou nicotina; (iii) Consolidar e criar direitos; (iv) Compartilhar ciência; (v) Atuar junto ao poder público; e (vi) Comunicar novas técnicas possíveis de serem utilizadas na cessação ou diminuição dos danos causados pelo consumo do cigarro. Trata-se, em síntese, de uma organização que diz apoiar políticas de redução de danos para o tabagismo via uso de dispositivos eletrônicos para fumar. Membros da Diretoria e do Conselho têm histórico de interações com empresas de tabaco ou eventos patrocinados por ela. O DIRETA foi lançado em agosto de 2021 durante uma Live , e seu corpo diretivo é formado por homens e mulheres que estiveram presentes em seminários sobre redução de danos em tabagismo, que ocorreram entre 2019 e 2020, na Faculdade São Leopoldo Mandic. A entidade recebeu em 2017 visita de funcionário da Philip Morris para "conhecer a infraestrutura de laboratórios e o projeto pedagógico da Instituição e propor uma parceria para que a Faculdade possa auxiliar a Philip Morris nas pesquisas do projeto de Redução de Danos à Saúde", e em 2020 apoio o Segundo Seminário Internacional de Redução de Dano em Tabagismo. Na palestra de lançamento do DIRETA, Mônica Gorgulho, hoje membro do Conselho Executivo, mencionou que a entidade está aberta para diálogos com as empresas de tabaco, e que cotas de participação foram reservadas a elas caso tenham interesse. No site do DIRETA, não há menção a empresas de tabaco dominantes do mercado brasileiro (BAT Brasil, Philip Morris, Japan Tobacco International); porém, o DIRETA tem o apoio e/ou patrocínio de organizações atuantes na defesa dos novos produtos, tais como a World Vapers Alliance e a VaporAqui.net. Fonte: https://www.direta.org/sobre-nos/ https://www.linkedin.com/posts/beatriz-gagliardo_semana-passada-tive-a-oportunidade-de-ser-activity-6711676631536218112--6UH?utm_source=linkedin_share&utm_medium=member_desktop_web https://slmandic.edu.br/coordenador-de-comunicacao-cientifica-da-philip-morris-visita-slmandic/ https://www.youtube.com/watch?v=MscCEvRcWnQ&list=PLhAfwrwbCr8VvDQ8B-RQrngATMdJPj1s4&index=6 Página 116: Ao ser aberta a TPS, o CETAB organizou uma mobilização em favor da Alternativa 2 deste relatório e, até o dia 31/05/2022, conseguiu 8.393 adesões. Mesmo que o número não seja significativo, por se tratar de divulgação de forma orgânica, ou seja, compartilhamento sem patrocínio de qualquer tipo, sinaliza o apoio das pessoas para manter a proibição desses produtos. Esse resultado corrobora, ainda, com uma pesquisa realizada pelo Datafolha em 2021, onde verificou-se que 68% dos entrevistados entendem que a comercialização de DEF não deve ser liberada pois não precisamos de novo produto de tabaco no mercado (brasileiro). Fonte:

https://www.change.org/p/diga-n%C3%A3o-%C3%A0-libera%C3%A7%C3%A3o-dos-cigarros-eletr%C3%B4nicos?utm_source=share_petition&utm_medium=custom_url&recruited_by_id=e3375840-a612-11ec-a8d4-ab9cf9b6d418
https://portal.fiocruz.br/noticia/campanha-da-fiocruz-promove-abaixo-assinado-contra-permissao-de-cigarros-eletronicos
https://actbr.org.br/post/opiniao-da-populacao-brasileira-sobre-cigarros-e-dispositivos-eletronicos-para-fumar/19034/" *sic*;

7. "SOU FAVORÁVEL À LIBERAÇÃO DE CIGARRO ELETRONICO" *sic*;
8. "Tema: Toxicidade associada às substâncias contidas nos refis e nas emissões dos dispositivos eletrônicos para fumar. Contribuição: Riscos à Saúde da Exposição Passiva aos Aerossóis dos Dispositivos Eletrônicos para Fumar" *sic*.

1.9 Percepções da sociedade sobre a seção "II. Identificação dos agentes ou grupos afetados pelo problema regulatório" das páginas 137 a 138 do Relatório Parcial de AIR

Foram recebidas 9 contribuições relativas à seção "II. Identificação dos agentes ou grupos afetados pelo problema regulatório" conforme transcritas a seguir:

1. "Agências estatais e empresas privadas tem problemas técnicos e legais, além de prejuízos financeiros, com a presente regulação, de forma que a legalização e regulação de DEFs e seus acessórios seriam a solução para estes problemas" *sic*;
2. "Esses grupos, usaram produtos no qual a marca não é confiável" *sic*;
3. "Legalize Já!" *sic*;
4. "Maior renda, crescimento de empregos, consumo de produto legal/com qualidade, crescimento de arrecadação de impostos e consumo de produto menos agrecivo a saúde, se for legalizado o consumo e fabricação do cigarro eletrênico" *sic*;
5. "Nao existem em prática agentes ou grupos afetados, a regulação controla o uso por aqueles menores e mantém aqueles em idade hábil, a não regulação do cigarro eletrônico que já foi de fato comprovado menos danoso que o cigarro comum levaria a um retorno ao cigarro comum por grande parte da população que anteriormente fez a troca do cigarro comum pelos eletrônicos, assim a não regulação causaria danos incontáveis" *sic*;
6. "Pessoas que querem migrar do cigarro comum para o eletrônico, para redução de danos" *sic*;
7. "SOU FAVORÁVEL À LIBERAÇÃO DE CIGARRO ELETRONICO" *sic*;
8. "Toda a população. Pois o consumo já é imenso, porém em forma de contrabando" *sic*;
9. "Todos os usuários de vaper, fumantes, fumantes passivos e sistema publico de saúde" *sic*.

1.10 Percepções da sociedade sobre a seção "III. Identificação da fundamentação legal" das páginas 140 a 153 do Relatório Parcial de AIR

Foram recebidas 7 contribuições relativas à seção "III. Identificação da fundamentação legal" conforme transcritas a seguir:

1. "Acredito que a legalização ira acabar com produtos piratas que acabam por trazer danos a saúde. Drogas piores que matam milhões são legalizadas como o tabaco e o álcool. Essas empresas tem mais força perante a sociedade e portanto são legalizadas, o vape é acusado inocentemente por fake news, se países mais desenvolvidos e com agencias de vigilâncias mais rígidas como a Inglaterra ja pesquisaram e tratam o vape como uma forma de terapia para se deixar o cigarro a combustão" *sic*;
2. "Desconheço" *sic*;
3. "Já é de conhecimento na área do direito que a legislação deve ser guie se atualizando junto à população, sendo esse um princípio fundamental da democracia, não restando assim motivos para o processo regulatório não acompanhar a atual população" *sic*;
4. "Legalize Já! " *sic*;
5. "Página 142: corrigir o texto para "Os dispositivos eletrônicos para fumar no Brasil tem a sua comercialização, importação e propaganda proibidas pela Anvisa desde 2009, quando pelo princípio da precaução foi publicada a RDC nº 46, de 28 de agosto de 2009". Página 149: Incluir o editorial da AJPH que critica a referência ao estudo que fala dos cigarros eletrônicos como 95% menos danosos. Apesar da indústria ter adotado esse mantra de que os cigarros eletrônicos são 95% menos prejudiciais que cigarros com combustão, os próprios autores observaram as limitações do seu próprio trabalho, dentre elas, o fato de faltarem evidências sólidas sobre os males da maioria dos produtos na maioria dos critérios. Além disso, há uma gama de evidências que atestam que a variedade de cigarros eletrônicos e de aerossóis existentes hoje é bem diferente da de julho de 2013, quando o estudo que concluiu sobre os 95% menos danosos foi publicado. Há hoje, também, ampla evidência - não existente em 2013 - que os aerossóis dos cigarros eletrônicos contêm toxinas e que esses aerossóis são danosos às células vivas in vitro e in vivo. Há, também, evidências sobre os malefícios dos cigarros eletrônicos e dos aerossóis. Desta forma, conclui o editorial que desde 2013, os dispositivos e líquidos mudaram, evidências sobre potencial malefício se acumularam, de modo que esse estudo de 2013 não pode ser mais válido e não pode ser usado para embasar alegações daqui para frente. Fonte: https://ajph.aphapublications.org/doi/10.2105/AJPH.2019.305424" *sic*;
6. "SOU FAVORÁVEL À LIBERAÇÃO DE CIGARRO ELETRONICO" *sic*;
7. "Temos uma droga licita completamente prejudicial a saúde do usuário" *sic*.

1.11 Percepções da sociedade sobre a seção “IV. Definição dos objetivos a serem alcançados” das páginas 153 a 155 do Relatório Parcial de AIR

Foram recebidas 5 contribuições relativas à seção “IV. Definição dos objetivos a serem alcançados” conforme transcritas a seguir:

1. “Diminuir o consumo de cigarros e seus efeitos negativos para a saúde” *sic*;
2. “Legalize Já!” *sic*;
3. “O objetivo da regularização dos DEF são para uma redução de fumantes no Brasil” *sic*;
4. “Redução de danos ao usuários de tabaco logo diminuição de complicações e internações por pelo uso do cigarro convencional” *sic*;
5. “SOU FAVORÁVEL À LIBERAÇÃO DE CIGARRO ELETRONICO” *sic*.

1.12 Percepções da sociedade sobre a seção “V. Mapeamento da Experiência Internacional” das páginas 155 a 170 do Relatório Parcial de AIR

Foram recebidas 6 contribuições relativas à seção “V. Mapeamento da Experiência Internacional” conforme transcritas a seguir:

1. “Bom, eu conheço 20 países e 58 cidades, onde o vape é amplamente disseminado entre fumantes. Lembro que o vape, é uma experiência com a nicotina mas envolve outros aspectos como modelo, potência, quantidade de nicotina, etc. Na Flórida e na Califórnia, encontramos diversas lojas com modelos ""high end"" assim como usuários com maior interesse pela cultura vaper. Já em NYC os descartáveis predominam. Já na Europa o uso é predominante de aparelhos modernos, e dizem ser na Ásia (porém não conheco). Muito bem aceitos e fica nítida a redução de fumantes de cigarro tradicional” *sic*;
2. “Há documentação farta de países de primeiro mundo a dar conta dos benefícios dessa alternativa. Entretanto, o escalão que se propõe a discutir sobre isso parece não ter se apropriado dessas informações, ou terem buscado ou tratado os dados de maneira enviesada. Se há mais assassinatos por cônjuges do que por amantes. A solução para assassinatos é jamais casar-se? ” *sic*;
3. “Há mais de 10 anos já está regulamentada” *sic*;
4. “Legalize Já!” *sic*;
5. “Página 157: O governo chinês divulgou que irá proibir a venda de cigarros eletrônicos com sabor após o dia 01 de Maio de 2022, com exceção do sabor tabaco, além de uma nova política que proíbe a venda de cigarros eletrônicos para menores e previne que cigarros eletrônicos sejam vendidos perto de escolas pelo país. Fonte: China’s New Policy on Flavored E-Cigarettes Is a Promising Move to Protect Millions of Kids from Addiction https://www.tobaccofreekids.org/press-releases/2022_03_16_china-flavored-ecigarettes#:~:text=sign%20up-,China's%20New%20Policy%20on%20Flavored%20E%2DCigarettes%20Is%20a%

20Promising,Millions%20of%20Kids%20from%20Addiction&text=WASHINGTON%2C%20D.C.%20%E2%80%93%20China's%20government%20has,of%20young%20people%20from%20addiction. WHO - What is the best way to protect young people from toxic tobacco and e-cigarettes? https://www.who.int/china/news/feature-stories/detail/what-is-the-best-way-to-protect-young-people-from-toxic-tobacco-and-e-cigarettes Página 157 e seguintes: México: O presidente do México assinou em 31/05/2022 um decreto para proibir a distribuição e venda de cigarros eletrônicos no país, por serem considerados dispositivos para inalar nicotina que afetam a saúde, e voltados principalmente para crianças e jovens. O presidente destacou em sua fala que, apesar de já ter emitido um decreto para proibir a introdução de cigarros eletrônicos no México, esse novo decreto se concentra em impedir a distribuição e venda direta aos consumidores. Fonte: https://www.proceso.com.mx/nacional/2022/5/31/amlo-firma-decreto-para-prohibir-venta-de-vapeadores-286785.html Página 157 e seguintes - Estados Unidos: Incluir dados atualizados divulgados pela FDA e o Centers for Disease Control and Prevention (CDC), sobre o uso de produtos de tabaco por alunos do ensino médio e fundamental. Em 2021, aproximadamente 2,55 milhões de estudantes (9,3%) relataram uso corrente (nos últimos 30 dias) de algum produto de tabaco: 2,06 milhões (13,4%) dos alunos do ensino médio e 470.000 (4%) dos alunos do ensino fundamental. O produto de tabaco mais comum relatado foram os cigarros eletrônicos, citados por 2,06 milhões (7,6%) de alunos do ensino fundamental e médio, seguidos dos cigarros (410.000, 1,5%). A pesquisa revelou que mais de dois milhões de alunos do ensino fundamental e médio reportaram uso atual (nos últimos 30 dias) de cigarro eletrônico em 2021. Dentre os alunos que relataram atualmente usar produtos de tabaco, o uso frequente (com 20 dias ou menos dentre os 30 dias passados) de cigarro eletrônico foi relatado por 39,4%, comparado com 18,9% de cigarros e 20,7% de cigarrilhas. Dentre os alunos que atualmente usam cigarro eletrônico, a marca relatada mais comum foi a PUFF BAR (26,8%), seguida da VUSE (10,5%), SMOK (8,6%), JUUL (6,8%) e SUORIN (2,1%). Fonte: Results from the Annual National Youth Tobacco Survey https://www.fda.gov/tobacco-products/youth-and-tobacco/results-annual-national-youth-tobacco-survey Página 173 - Colômbia: Incluir matéria divulgada em 21 de abril de 2022 do jornal La Opinión, que mostra que a despeito de a publicidade e o patrocínio de produtos de tabaco e seus derivados estarem proibidos desde 2011 no país, a Philip Morris International (Coltabaco) violou esta norma ao promover seus produtos no Festival Estéreo Picnic. A Educar Consumidores foi entrevistada para essa matéria, e alertou que os produtos de tabaco aquecido IQOS e Heets não estão excepcionadas da Lei 1335 de 2009, de modo que a Coltabaco não poderia figurar entre os patrocinadores oficiais do festival. Há, portanto, indícios de que mesmo onde há a proibição de publicidade e patrocínio, a indústria do tabaco segue infringindo os seus ditames, como forma de aumentar seus consumidores, em especial dentre o público jovem, que é quem usualmente frequenta esses eventos. Fonte:

Empresa viola la ley colombiana del control del tabaco https://www.fda.gov/tobacco-products/youth-and-tobacco/results-annual-national-youth-tobacco-survey" *sic*;

6. "SOU FAVORÁVEL À LIBERAÇÃO DE CIGARRO ELETRONICO" *sic*.

1.13 Percepções da sociedade sobre a seção "VI. Descrição das possíveis alternativas para o enfrentamento do problema regulatório" das páginas 188 a 189 do Relatório Parcial de AIR

Foram recebidas 4 contribuições relativas à seção "VI. Descrição das possíveis alternativas para o enfrentamento do problema regulatório" conforme transcritas a seguir:

1. "A Vital Strategies" *sic*;
2. "Legalize Já! " *sic*;
3. "Página 189. Como uma das melhorias propostas no texto da RDC 46/2009, em "4 - a descrição da obrigatoriedade da realização, pela Anvisa, de campanhas periódicas de conscientização, assim como de ações educativas e informativas destinadas à população, em especial às crianças e adolescentes, com alertas sobre os riscos associados ao uso dos DEF", incluir que todas as entidades do Sistema Nacional de Vigilância Sanitária (SNVS), e não apenas a Anvisa, estão obrigadas a realizar campanhas periódicas de conscientização, ações educativas e informativas destinadas à população. " *sic*;
4. "SOU FAVORÁVEL À LIBERAÇÃO DE CIGARRO ELETRONICO" *sic*.

1.14 Percepções da sociedade sobre a seção "VII. Exposição dos possíveis impactos das alternativas identificadas" da página 194 do Relatório Parcial de AIR

Foram recebidas 4 contribuições relativas à seção "VII. Exposição dos possíveis impactos das alternativas identificadas" conforme transcritas a seguir:

1. "A não regulamentação não implica na não utilização dos produtos de forma ilegal, uma vez que eles já se encontram amplamente disponíveis no Brasil por meio de contrabando. Esses produtos atuais, como não são regulamentados, podem ser muito mais danosos à saúde que aqueles que podem ser introduzidos legalmente e controlados" *sic*;
2. "Legalize Já! " *sic*;
3. "Página 194: como parte da proposta de melhoria das ferramentas para monitoramento de sites, considerar o uso do projeto piloto de inteligência artificial, desenvolvido pela Anvisa em parceria com o PNUD, para monitorar ativos vendidos irregularmente em plataformas e-commerce brasileiras como forma de aprimorar as ações de controle e monitoramento dos produtos de tabaco sujeito à vigilância sanitária. Fonte: Parceria entre Anvisa e PNUD viabiliza

monitoramento de produtos vendidos irregularmente em plataformas E-commerce no Brasil https://www.gov.br/anvisa/pt-br/assuntos/noticias-anvisa/2021/parceria-entre-anvisa-e-pnud-viabiliza-monitoramento-de-produtos-vendidos-irregularmente-em-plataformas-e-commerce-no-brasil Anvisa usa inteligência artificial para retirar produtos da internet https://agenciabrasil.ebc.com.br/radioagencia-nacional/saude/audio/2022-02/anvisa-usa-inteligencia-artificial-para-retirar-produtos-da-internet Página 194: Incluir no relatório, para além dos impactos à saúde e à economia que os DEFs causariam às políticas de controle do tabaco, tratar sobre os impactos ambientais que esses produtos provocam. O sítio eletrônico da healthy.ucdavis relata vários aspectos, desde o descarte incorreto das baterias das canetas de vape que podem contribuir para a contaminação da água, quanto à falta de alternativas para reciclagem desses produtos e a poluição causada por esses produtos em ambientes fechados. Fonte: Environmental Impacts of Vaping https://healthy.ucdavis.edu/smoke-tobacco-free/vaping-campaign/environmental#:~:text=E%2Dcigarettes%20contribute%20to%20indoor,measures%20to%20protect%20public%20health. Vape Waste: More Harmful Than You Think https://tobaccofreeca.com/environment/vape-waste-more-harmful-than-you-think/ Página 194: Sob pena de a indústria do tabaco começar a questionar a procedência da nicotina - se sintética ou não - para conseguir burlar a regulamentação, sugerimos que seja incluído no relatório a posição oficial da Anvisa a respeito da nicotina sintética já estar incluída na proibição da RDC 46/2009, e a proibição da mesma em ambientes coletivos fechados. Segundo informado à ACT Promoção da Saúde em pedido de Lei de Acesso à informação: "informamos que o entendimento do conceito de produto fumígeno é oriundo da Lei 9294/1996, que abarca produtos fumígenos derivados ou não do tabaco. Desta forma, independente da origem da nicotina, a legislação em vigor não permite a utilização de produtos que possuam emissões na forma gasosa e/ou de aerodispersóides, em recintos coletivos fechados." Página 194: Incluir no relatório as estratégias da indústria do tabaco para não só introduzir esses novos produtos no mercado, mas de minar as políticas públicas já em voga - como a de espaços livres de fumo. Matéria divulgada pela OCCRP aponta o patrocínio da Philip Morris para criar cidades e ilhas "Smoke-Free", como foi o caso da ilha grega Astypalea, e de outras 45 municipalidades, hotéis e companhias - da República Tcheca até as Ilhas Canárias. Muitas destas certificações ocorreram com o apoio e auxílio da Philip Morris International. Há também o caso de interferência da Philip Morris para implementar a certificação "Smoke Free Culture" na Espanha, na Ilha de la Graciosa. Fonte: https://www.occrp.org/en/loosetobacco/blowing-unsmoke/smoke-free-cities-and-islands-sponsored-by-philip-morris Página 194: https://nofumadores.org/la-graciosa-sin-humo/Inserir estudo "Frequency of adolescent cannabis smoking and vaping in the United States: Trends, disparities and concurrent substance use, 2017–19", que teve por objetivo quantificar as tendências de vaping frequentes e ocasionais de cannabis, diferenças

demográficas e uso simultâneo de nicotina e álcool. Dentre os resultados, o estudo chegou à conclusão de que o uso de cigarro eletrônico nos últimos 30 dias e o uso ocasional de cigarro eletrônico, ambos com cannabis, aumentaram de 2017 para 2019. O uso nos últimos 30 dias e ocasional de cigarro eletrônico sem cannabis diminuíram. Certos grupos, como adolescentes hispânicos/latinos ou de classes socioeconômicas mais baixas, experimentaram em especial aumentos no uso frequente de cigarro eletrônico com cannabis. Adolescentes que relataram fumar e usar cigarro eletrônico com nicotina, e 10 ou mais ocasiões de consumo excessivo de álcool, foram 42,28 e 10,09 vezes mais propensos a relatar o uso de cannabis nos últimos 30 dias com cigarro eletrônico, em comparação com nenhum uso. Fonte: https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/add.15912 Página 194: Incluir que em 11 de março de 2022 a FDA autorizou como produto de risco modificado o marketing do IQOS 3 System Holder and Charger, mas com diversas recomendações de redução de exposição, assim como previamente autorizado em julho de 2020 com relação a uma versão anterior do produto. Novamente, a FDA destaca que essa autorização não significa que o produto é “seguro” ou “aprovado pela FDA”. A FDA também destaca estar ciente de que o IQOS e os Heatsticks estão atualmente proibidos de serem vendidos e importados nos Estados Unidos pela Comissão de Comércio Internacional dos Estados Unidos. A autorização de risco modificado emitida para o produto IQOS 3 está em vigor até 07 de julho de 2024, a não ser que qualquer nova constatação venha a público de que o produto não deve mais beneficiar a saúde da população como um todo. Fonte: FDA Authorizes Reduced Exposure Claim for IQOS 3 System Holder and Charger https://www.fda.gov/tobacco-products/ctp-newsroom/fda-authorizes-reduced-exposure-claim-iqos-3-system-holder-and-charger Página 194: Incluir que em março/2022, a FDA autorizou a comercialização de diversos cigarros eletrônicos sabor tabaco da marca Logic, da empresa Japan Tobacco International. Neste caso, a FDA destacou, com relação ao risco de iniciação entre os jovens, de que essa marca não é popular entre o público jovem. Pende na agência a análise do pedido da Logic para vender pods sabor mentol. A matéria do Washington Post comenta que a FDA disse que já negou o registro de mais de um milhão de produtos. Fonte: FDA permits another e-cigarette, pledges decisions soon on big brands Página 194: Incluir press release da Tobacco Free Kids, sobre o atraso na revisão das aplicações para comercialização de cigarros eletrônicos pela FDA. À FDA tinha sido estipulado o prazo de dois anos após 09 de setembro de 2021 pelo Tribunal, porém, afirmou ao Tribunal Federal que não terminará a sua análise das marcas de cigarro eletrônico mais populares até junho de 2023. Segundo a Tobacco Free Kids, esse atraso é inaceitável, e continua a prejudicar as crianças e a saúde pública do país. Até o final de 2022, a FDA será capaz de analisar apenas 56% das aplicações - o que significa que as marcas mais populares entre os jovens, incluindo os cigarros eletrônicos com sabor que provocaram a epidemia de uso de cigarro eletrônico entre jovens, podem permanecer no mercado por mais um ano sem autorização da FDA. Isso

reforça as dificuldades de medidas regulatórias como as adotadas pela FDA, e a dificuldade de regulamentar um mercado com infinitos produtos, colocando em risco a saúde da população, em especial de crianças e adolescentes. Fonte: https://www.tobaccofreekids.org/press-releases/2022_05_19_fda-court-e-cig-review Página 196. Incluir na frase “Apesar dos impactos positivos, haverá custos com a revisão do texto normativo; o aumento das ações de fiscalização” a ativação do LATAB” *sic*;

4. “SOU FAVORÁVEL À LIBERAÇÃO DE CIGARRO ELETRONICO” *sic*.

1.15 Percepções da sociedade sobre a seção “VIII. Comparação das alternativas” da página 200 do Relatório Parcial de AIR

Foram recebidas 3 contribuições relativas à seção “VIII. Comparação das alternativas” conforme transcritas a seguir:

1. “As alternativas são: fumar ou vaporar. Há pessoas que vaporam há 5 anos ou mais. E há pessoas que fumam 1 maço de cigarro há 5 anos ou mais. Observem quem está doente” *sic*;
2. “Legalize Já! ” *sic*;
3. “SOU FAVORÁVEL À LIBERAÇÃO DE CIGARRO ELETRONICO” *sic*.

1.16 Percepções da sociedade sobre a seção “IX. Participação Social” das páginas 204 a 211 do Relatório Parcial de AIR

Foram recebidas 6 contribuições relativas à seção “IX. Participação Social” conforme transcritas a seguir:

1. “A população consumidora deveria ser amplamente consultada sobre a possibilidade de regulamentação ou banimento” *sic*;
2. “Convoque-se pessoas capacitadas a discutir o tema. Faça-se a prospecção e recrutamento de pessoas dispostas a fornecer o testemunhal sobre as experiências pessoais. Disponibilize-se canal mais acessível do que este, com ampla divulgação, e evite-se as opiniões baseadas em "achismos". A maioria das pessoas que não entendem coisa alguma disto são justamente as que tendem a achar que "é pior do que cigarro". Não se chega a lugar algum desta maneira” *sic*;
3. “Legalize Já! ” *sic*;
4. “O cigarro eletrônico, não tem bitucas, cheiro, fumaça, o meio ambiente, e saúde agradecem” *sic*;
5. “Sim” *sic*;
6. “SOU FAVORÁVEL À LIBERAÇÃO DE CIGARRO ELETRONICO” *sic*.

1.17 Percepções da sociedade sobre a seção "X. Estratégia de implementação, monitoramento e avaliação" das páginas 217 a 218 do Relatório Parcial de AIR

Foram recebidas 4 contribuições relativas à seção "X. Estratégia de implementação, monitoramento e avaliação" conforme transcritas a seguir:

1. "Legalize Já! " *sic*;
2. "maior fiscalização dos comércios, principalmente lojas fí*sic*as. Através da conscientização da sociedade acerca dos riscos e malefícios do uso dos dispositivos. Por meio de divulgação dos dados necessários em meios de transmissão e comunicação presentes em nosso cotidiano(outdoors, televisões dos transportes públicos, divulgação nas escolas, campanhas, entre outros) " *sic*;
3. "Muito válido ter órgãos que iram monitorar a fabricação e comércio de cigarros eletrônicos e seus derivados" *sic*;
4. "SOU FAVORÁVEL À LIBERAÇÃO DE CIGARRO ELETRONICO" *sic*.

1.18 Percepções da sociedade sobre a seção "XI. Identificação e definição de efeitos e riscos" da página 223 do Relatório Parcial de AIR

Foram recebidas 5 contribuições relativas à seção "XI. Identificação e definição de efeitos e riscos" conforme transcritas a seguir:

1. "Efeitos: saber que estou livre do cigarro, alegria, saúde, riscos, se tem eu não senti nada de ruim, mas posso afirmar que tentei parar de fumar com chicletes de nicotina, balas, cenoura, e nada resolveu" *sic*;
2. "Entendo que o produto dispositivo eletrônico de fumar é muito menos nocivo à saúde que um cigarro tradicional e tendo uma regulamentação, padrão e qualidade devidas, deveria ser liberado para produção e comercialização no Brasil" *sic*;
3. "Legalize Já! " *sic*;
4. "O risco do tabagismo quando comparado ao cigarro eletronico e bem menor. As pesquisas comprovam" *sic*;
5. "SOU FAVORÁVEL À LIBERAÇÃO DE CIGARRO ELETRONICO" *sic*.

1.19 Percepções da sociedade sobre o documento "Relatório Parcial de AIR"

Quanto à qualidade do documento, o Relatório Parcial de AIR foi avaliado por 1.218 respondentes, cujas opiniões estão expressas abaixo de acordo com os critérios clareza, tamanho, estrutura, formatação e adequação da linguagem:

	Excelente	Bom	Satisfatório	Ruim	Péssimo	Total de Respondentes
Clareza	30,30%	34,07%	23,65%	6,90%	5,09%	1.218
Tamanho	28,49%	34,20%	25,46%	7,14%	4,71%	1.190
Estrutura	29,99%	36,06%	24,43%	6,49%	3,03%	1.187
Formatação	32,46%	37,70%	22,74%	4,48%	2,62%	1.183
Adequação da Linguagem	33,33%	35,62%	22,48%	5,77%	2,80%	1.179

Ainda sobre a qualidade do documento, foram enviados 64 comentários, conforme transcrição abaixo:

1. “A conclusão NÃO foi baseada em análise técnica... Os dados mundiais mostram que o uso dos vaporizadores SÃO menos prejudiciais que o cigarro. Vaporizador não tem tabaco, não tem combustão, não tem fumaça” *sic*;
2. “A decisão sobre a regulamentação ou banimento deve ser tomada o mais rápido possível” *sic*;
3. “A inclusão de campanhas educativas, em especial para jovens e adolescentes; a inserção de informações sobre os riscos dos DEF na grade curricular das escolas, para a conscientização de crianças e adolescentes e a melhoria na fiscalização em ambiente digital, junto com a proibição da comercialização, propaganda e publicidade dos DEFS, são ações fundamentais para que possamos proteger nossos jovens dos perigos destes dispositivos, que levam à dependência da nicotina, adoecimento e morte” *sic*;
4. “A minha experiência particular com o vaporizador foi na proposta de redução de danos, uma vez que eu era dependente do tabaco, o vaporizador permitiu que eu pudesse suprir o meu vício em nicotina sem que tivesse que inalar a fumaça do cigarro que por se tratar de fumaça quando ela condensada no organismo forma o alcatrão, o vapor por não se tratar de combustão não gera esse resíduo. Rapidamente depois do meu início de utilização do vaporizador pude observar redução nas tosses crônicas que eu tinha e melhora do sono e disposição, de fato como redutor de danos o vaporizador se fez extremamente eficiente melhorando de fato a minha qualidade de vida. Uma vez que o sistema de saúde gasta milhares de reais em combate ao tabagismo qualquer proposta que minimize esses custos e que favoreça a saúde do usuário deveria ser considerada” *sic*;

5. “A regulamentação da categoria é importante para garantir a vigilância sanitária e devidas fiscalizações necessárias nos produtos, que já são comercializados de forma ilegal no país, a fim de reduzir danos aos consumidores e auxiliar na redução do mercado ilegal no país e suas consequências já conhecidas” *sic*;
6. “Acho favorável a aprovação do dispositivos para que haja uma regulamentação e fiscalização” *sic*;
7. “Acredito que poderia se melhor adaptado para acesso através.de smartphones” *sic*;
8. “Apoio a liberação dos DEFs com regulamentação apropriada por parte da ANVISA pelos motivos abaixo descritos: Se considerarmos de forma comparativa a toxicidade da fumaça do cigarro aos aerossóis emitidos pelos DEFs, podemos constatar com respaldo na literatura científica, que os DEFs reduzem em mais de 90% a concentração das substâncias carcinogênicas, além da não produção de monóxido de carbono, tornando seu uso vantajoso para tabagistas, que pelos mais variados motivos não param de fumar. Proibir tais dispositivos priva essas pessoas de produtos de risco reduzido em relação ao cigarro e as condena a permanecer usando os cigarros tradicionais mais tóxicos que os DEFs. A atual política de proibição dos DEFs tem se mostrado ineficaz, pois é cada vez mais comum encontrar pessoas usando estes dispositivos no nosso dia a dia. A comercialização ocorre abertamente em vários estabelecimentos comerciais e até mesmo em camelôs. Isso dá margem a atuação de contrabandistas que trazem produtos sem adequada análise de qualidade por parte das autoridades sanitárias brasileiras dos produtos vendidos, possibilitando sonegação fiscal por esse tipo de comércio. Uma regulamentação por parte da ANVISA permitirá um maior controle de qualidade dos DEFs a serem comercializados no Brasil, campanhas de orientação de conteúdo baseado em dados científicos sobre estes produtos e maior clareza aos consumidores de quais são os dispositivos comercializados com respaldo da ANVISA. Reforçando que liberação não significa a comercialização de forma indiscriminada de inúmeros dispositivos, pois a autorização para comercialização, ocorre por análise de cada produto individualmente que devem ser apresentados por cada fabricante para análise da autoridade sanitária” *sic*;
9. “Cigarros eletrônicos deveriam ser legalizados, a fim de oferecer um melhor produto à população e gerar impostos e empregos” *sic*;
10. “Com base nas exposições apresentadas neste Relatório de Impacto, verifica-se uma discordância entre as exigências requeridas e a apresentação dos argumentos dos relatórios de órgãos citados. Os argumentos apresentados, baseiam-se em citações, sem considerar uma fundamentação científica, com dados estatísticos de impacto que comprovem que o consumo dos DEFs é nocivo aos usuários. Artigos apresentados com base em dados e comprovações científicas, como FDA, não foram considerados para a elaboração do relatório. A fim de garantir um embasamento que se julga necessário para a regulamentação deste segmento de produto, a própria agência reguladora deveria ter a capacidade de realizar a contraprova com base nos resultados do consumo

apresentados por relatórios fornecidos pelas empresas deste segmento. A categorização adequada dos produtos, dispositivos eletrônicos, e-líquidos, dispositivos de tabaco aquecido viabilizaria o controle por parte da agência reguladora. Por outro lado, de cunho social, considerando-se o cenário de contrabando de produtos convencionais de tabaco no Brasil, o qual é um problema para o controle por meio das autoridades legais, os empasses gerados para a possível liberação dos produtos considerados DEFs, contribuiriam para maior comercialização ilegal deste tipo de produto. Isso reflete na questão da evasão fiscal decorrente de cigarros comercializados no Brasil, gerando um prejuízo de arrecadação fiscal para o governo, que poderia estar investindo este dinheiro em ações de cunho social, educacional e de saúde. Sem falar dos dados a saúde dos usuários deste tipo de produto, sem controle de parâmetros mínimos seguros para o consumo. Desse modo, a busca pela comprovação científica dos efeitos deste tipo de produto deve ser considerada, uma vez que empresas deste segmento trabalham de modo a garantir a qualidade dos produtos. Regulamentar e autorizar a comercialização dos dispositivos de tabaco aquecido permite que a sociedade esteja optando por produtos com garantia de qualidade e com segurança para seu consumo" *sic*;

11. "Devemos prezar a saude das pessoas, um ponto positivo do cigarro eletronico, é a substituição do cigarro convencional, cigarros eletronicos são bem menos prejudiciais" *sic*;
12. "Deveríamos seguir os países desenvolvidos, o vape é 95% menos prejudicial a saúde conforme estudos apresentados, o cidadão brasileiro deveria ter a opção de poder optar por um produto onde causa menos danos colaterais e viciantes, o cigarro é vendido com a sinalização de causador de câncer, e mesmo assim é comercializado. Larguei o cigarro a 2 anos graças ao vape, a economia do país e também a saúde agradece essa liberação, enomia gerando empregos, através das industriais em modo geral, saúde, pois os consumidores precisam consumir produtos com nível de procedimentos regulamentados e monitorando para segurança e bem-estar * segundo a falta de vigilância, temos a incoerência na busca dessa população de bem, com produtos falsos e perigosos, direito do cidadão é ter opção de escolha. Para um bem maior e exemplo de países desenvolvidos. Libera a esperança" *sic*;
13. "Deve-se permitir o uso de Dispositivos Eletrônicos para Fumar. A decisão é do individuo consumidor e irá gerar tributos, visto que atualmente é 100% mercado ilegal" *sic*;
14. "Documento com conteudo repetitivo, com referências repetidas sem embasamento em publicações e estudos internacionais" *sic*;
15. "Documentos societários e de representação seguem anexos" *sic*;
16. "É necessário maior divulgação e maior capilaridade das informações, é necessário que essas informações cheguem ao usuário final. As pessoas estão consumindo itens que possuem regulamentação em diversos países porém sem saber exatamente o que estão consumindo" *sic*;

17. “Estudos independentes (em inglês): Read the report commissioned by PHE - Evidence review of e-cigarettes and heated tobacco products - McNeill A, Brose LS, Calder R, Bauld L & Robson D (2018). Over the past few years, e-cigarette use has hovered at just under 6% of the adult population in Britain. The most common reason for e-cigarette use continues to be to help with quitting and they are the most popular quitting tool in England. At the same time, quit success rates have been improving and we are also seeing an accelerated drop in smoking rates (currently 15.5% in England): smokinginengland.info/latest-statistics. 79,000 people in England die every year as a result of smoking, and over half of long-term smokers will die from a smoking-related illness if they do not quit: digital.nhs.uk/catalogue/PUB24228. PHE 2015 e-cigarettes evidence review: McNeill A., P. Hajek et al, E-cigarettes – an evidence update: A report commissioned by Public Health England, Public Health England, August. Authors’note on evidence for ‘around 95% safer’ estimate. Nicotine without smoke: tobacco harm reduction, Royal College of Physicians, April 2016. Smoking Toolkit Study. ASH (May 2017) Use of e-cigarettes (vapourisers) among adults in Great Britain. Bauld, Linda, Anne Marie MacKintosh, Brian Eastwood, Allison Ford, Graham Moore, Martin Dockrell, Deborah Arnott, Hazel Cheeseman, and Ann McNeill. ‘Young people’s use of e-cigarettes across the United Kingdom: Findings from five surveys 2015–2017.’ International journal of environmental research and public health 14, no. 9 (2017): 973. Towards a Smokefree Generation: A Tobacco Control Plan for England Department of Health, July 2017. NHS Digital, Statistics on Smoking: England, 2017. US National Academies of Sciences, Engineering, and Medicine (January 2018) Public Health Consequences of E-Cigarettes. Reportagem em português: https://economia.uol.com.br/noticias/pr-newswire/2018/02/08/departamento-de-saude-publica-da-inglaterra-publica-estudo-independente-sobre-beneficios-do-cigarro-eletronico.htm Reportagem em inglês: https://www.gov.uk/government/news/phe-publishes-independent-expert-e-cigarettes-evidence-review” *sic*;
18. “Eu fui usuário de cigarro a combustão por 25 anos, tentei várias formas de parar e sempre voltava e aumentando o consumo cheguei a consumir 2 carteiras de cigarro por dia, depois de várias pesquisas claro site ingleses pq os nossos além de não ter base científica apresentam dados sem coerência nenhum, comecei a usar o cigarro eletrônico e parei no mesmo dia o de combustão que, depois de algumas semanas já comecei a sentir diferença na minha saúde, já fazem 3 anos que estou com vape. Não acho que a proibição vai ajudar os jovens a usarem pois eu mesmo comecei com o cigarro as 15 anos, e se regulamentação ajudaria o consumo dos menores de idade, países desenvolvidos como Inglaterra está resolvendo sei problema com o tabagismo com os vape” *sic*;
19. “Excelente notícia, e espero que realmente seja regulamentado. Parabéns pela iniciativa! ” *sic*;
20. “Existem evidências científicas que mostram como estes produtos são alternativas com menos riscos à saúde se comparado aos produtos

convencionais. Quando comparamos as emissões geradas por produtos de baixo risco versus produtos convencionais as diferenças são muito expressivas chegando a 95~99% de redução a exposição toxicantes (formaldeído, acetaldeído, acroleína, etc), uma vez que estes produtos não são submetidos à queima. Sabe-se que ANVISA tem acesso a todas estas evidências e mesmo assim não as adicionou no Relatório. A Alternativa 2 sugerida mais parece uma alternativa para tapar o sol com a peneira, pois sabemos que o consumo vai continuar crescendo e quem sai perdendo é a população por estar compactuando com o crime, não arrecadação de impostos, e consumo de produtos de procedência desconhecida pela ANVISA. Existem inúmeras lojas físicas bem estabelecidas em todo o Brasil, principalmente em São Paulo onde você pode escolher a cor, sabor, modelo que quiser. Tudo isso em um ambiente com música, luzes coloridas e super chamativas. Qual o jovem que não vai gostar? Onde está a ""melhoria na fiscalização"" que vocês estão propondo se hoje não se faz nem o básico? Existe uma demanda e proibir não vai fazer com que essa demanda diminua. Se a demanda existe, por que não oferecer produtos de qualidade, regulamentados onde se conhecem seus ingredientes e emissões? Por que não seguir o modelo que outros 80 países com agências reguladores super rigorosas e que já regulamentaram estes produtos? ” *sic*;

21. “Existem muitas evidências científicas que mostram como estes produtos são alternativas com menos riscos à saúde se comparado aos produtos convencionais. Quando comparamos as emissões geradas por produtos de baixo risco versus produtos convencionais as diferenças são muito expressivas chegando a 95~99% de redução de exposição a toxicantes uma vez que estes produtos não são submetidos à queima. A Alternativa 2 sugerida mais parece uma alternativa para tapar o sol com a peneira, pois sabemos que o consumo vai continuar crescendo e quem sai perdendo é a população por estar compactuando com o crime, não arrecadação de impostos, e consumo de produtos de procedência desconhecida pela ANVISA. Existem inúmeras lojas físicas bem estabelecidas em todo o Brasil, principalmente em São Paulo onde você pode escolher a cor, sabor, modelo que quiser. Tudo isso em um ambiente com música, luzes coloridas e super chamativas. Qual o jovem que não vai gostar? Onde está a ""melhoria na fiscalização"" que vocês estão propondo se hoje não se faz nem o básico? Fazer sessões educacionais vai fazer com que os jovens parem de consumir? Mais parece uma utopia. Regulamentação deve ser feita URGENTEMENTE. Existe uma demanda e proibir não vai fazer com que essa demanda diminua. Se a demanda existe, por que não oferecer produtos de qualidade, regulamentados onde se conhecem seus ingredientes e emissões? Por que não seguir o modelo que outros 80 países com agências reguladores super rigorosas e que já regulamentaram estes produtos?” *sic*;
22. “Faço uso de dispositivos para fumar e gostaria da liberação” *sic*;
23. “foque na regulamentação justa para que se faça a fiscalização correta na venda dos produtos e destinar a pessoas de maneira consciente” *sic*;

24. “Fumar vem de fumaça. Fumaça vem da queima. Vaporar vem de vapor vapor vem de líquido para o gasoso” *sic*;
25. “Gostaria de esclarecimentos acerca da regulação do Tabaco e da não regulação dos cigarros eletrônicos e vapes. Vejo tratamentos muito diferentes acerca dos 2” *sic*;
26. “Gostaria de parar de fumar cigarro urgente” *sic*;
27. “Gostei, espero que aprovem, os DEFS salvaram minha vida” *sic*;
28. “Infelizmente existe um viés ideológico claro nesse documento. Queria que um fumante o tivesse o redigido, ele saberia muito bem como construí-lo. Desculpe minha insistência mas só sabe a dificuldade de parar de fumar que foi fumante. Fica a minha indagação: quando você está com uma sede absurda, você bebe água e só nada vai reduzir a vontade inevitável certo? Por isso que afirmo quem fuma sente essa sede absurda que só sessa com a nicotina. Obrigado” *sic*;
29. “Juntamos a seguir a Nota Técnica da Associação Brasileira de Estudos do Álcool e Outras Drogas (ABEAD) sobre os dispositivos eletrônicos para fumar (DEFs) e o posicionamento da Associação Médica Brasileira, da Associação Brasileira de Estudos do Álcool e Outras Drogas (ABEAD), da Associação Brasileira de Saúde Coletiva (ABRASCO), da Sociedade Brasileira de Pneumologia e Tisiologia (SBPT), da Sociedade Brasileira de Cardiologia (SBC) e da Sociedade Brasileira de Pediatria (SBP), e demais entidades signatárias, se posicionando veementemente contra a liberação da comercialização, importação e propaganda de quaisquer dispositivos eletrônicos para fumar” *sic*;
30. “LEGALIZE JA” *sic*;
31. “Liberar o cigarro eletrônico” *sic*;
32. “Liberem o cigarro eletrônico para venda” *sic*;
33. “Material totalmente tendencioso e realizado por entidades não competentes para o assunto” *sic*;
34. “Meu nome é Andrew ! Tenho 22 anos , uso DEF desde os 15 , onde tive meu primeiro contato com cigarro convencional por influencia de amigos aos 14 anos ! Desde os 15 anos que conheci o vape (DEF) nunca mais eu coloquei um cigarro na boca ! De la pra ca me sinto ótimo fisicamente e emocionalmente ! Sem qualquer indicio de problemas que talvez o DEF poderia causar ! Sem duvidas alguma a liberação dos DEF irá ajudar muitas outras pessoas que necessitam de usar , tendo assim, lojas de confiança e regulamentadas para adquirir seus e-liquid(juice/essência) e também seus aparelhos e peças de reposição ! Sou 100% a favor da regulamentação do CIGARRO ELETRÔNICO NO BRASIL !! ” *sic*;
35. “Minha contribuição vem da experiência por mim vivida em relação ao uso do vapor de nicotina na redução de danos relacionados ao uso do tabaco por meio dos cigarros. Iniciei o meu vício em nicotina por meio de cigarros analógicos com 15 anos e até os 41 fiz uso massivo de tabaco, sendo que ao decidir abandonar os cigarros fazia uso de 3 carteiras por dia, nesta fase não sentia os efeitos do uso do cigarro, ou melhor, não percebia, com o abandono total do cigarro percebi o retorno do olfato e paladar, a melhor qualidade do sono, aumento gritante da capacidade respiratória entre outras melhorias em minha vida. Iniciei

o uso com 35mg de nicotina em sal e hoje já reduzi para 24 mg, sendo que em algumas situações faço uso de 12 mg. Apoio o uso dos dispositivos para o abandono do cigarro e não como fim recreativo, acredito que com uma política de restrição a venda para menores e uma orientação ao uso consciente destes dispositivos, haveria a adição de um importante meio de redução de danos aos usuários de cigarro. Cabe ressaltar que em outras oportunidades fiz uso de medicamentos, adesivos e demais terapias para tentar abandonar o vício, porém sem resultado. Desejamos a liberação para que todos tenham acesso livre a está importante ferramenta" *sic*;

36. "Muitas das imagens do relatório não condizem com a realidade brasileira dada a proibição da propaganda. Portanto não condiz com a realidade brasileira. Os fabricantes de cigarros convencionais, apesar de possuírem seus produtos, não são DEFs que em geral são usados no país. Dessa forma, o interesse da IT não representa risco. A proibição somente irá fomentar o uso indiscriminado e sem informações adequadas. O DEF é um instrumento para sair do vício do tabagismo, não representa a porta de entrada e está informação que a população em geral precisa receber" *sic*;
37. "Muito obrigado por tamanha oportunidade de participação cidadã. Que o Eterno lhes recompense" *sic*;
38. "não dá para considerar tudo igual e emitir um relatorio pouco baseado em evidencias cientificas confiaveis (revistas indexadas e de alto impacto, além de trabalhos com real significancia estatística e não tendenciosos) " *sic*;
39. "Não ter um tom tão parcial anti tabagismo e sim ser mais isento de opinião pessoal e mais embasado em evidências científicas relevantes" *sic*;
40. "O Brasil está tomado pelos cigarros eletrônicos, tornar legal e controlar é infinitamente melhor do que manter como está, visto que o governo não possui condição alguma para extinguir os mesmos, ou seja, não lutem contra o inevitável" *sic*;
41. "O Cigarro eletrônico deve ser liberado pela ANVISA" *sic*;
42. "O cigarro eletrônico me ajudou a parar de fumar e vaporizar, hoje sou livre de vícios" *sic*;
43. "O documento indica que o cigarro eletrônico é ruim, que não deveria ser legalizado, não concordo, isso já é uma realidade em muitos países avançados como EUA, Canadá, Reino Unido, para citar alguns, não pode ser isso no Brasil continuamos tão retrógrados diante dos avanços da tecnologia e a ANVISA não consegue entender a oportunidade que existe aqui para melhorar a saúde pública" *sic*;
44. "O parecer apresenta claro viés" *sic*;
45. "O vape ajudou muito na minha saúde, eu que sou ex fumante me sinto muito melhor hoje sem cigarro e com vape" *sic*;
46. "O vape é 95% menos prejudicial que o cigarro" *sic*;
47. "pesquisa pesima parece que nao querem que respondamos a pesquisa" *sic*;

48. “PODERIA FAZER UMA ENQUETE PARA MAPEAMENTO DE USUÁRIOS (APENAS UM "TIK" PARA A PESSOA MARCAR SE UTILIZA OS DIPOSITIVOS ELETRONICOS OU NÃO, COM ISSO A OPINIÃO TERÁ UM PESO MAIOR” *sic*;
49. “poderia ter interprete de libras” *sic*;
50. “POR FAVOR REGULAMENTEM ESSES DISPOSITIVOS EM PROL DA QUALIDADE DE VIDA E SEGURANÇA DE QUEM UTILIZA” *sic*;
51. “Quanto ao relatório, é inegável os danos e perigos dos DEFs. Mas de nada faz sentido se os cigarros, narguiles, palheiros são vendidos livremente em qualquer estabelecimento e os cigarros eletrônicos são proibidos, é "tudo farinha do mesmo saco", todos causam danos e problemas a saúde dos usuários. Se é proibido o comércio do cigarro eletrônico deve ser proibido o cigarro e derivados do tabaco também. Um não é melhor que o outro, se ambos fazem mal, eles devem ser vendidos na mesma prateleira, são produtos do mesmo nicho e a nicotina não é droga ilícita. Não tem cabimento nenhum proibir uma cidadão de vender um cigarro eletrônico, cabe a lei estabelecer limites, restrições, condições. Se um dia algum estudo descobrir que os DEFs causam algum determinado mal indesejado incomum, a ANVISA com toda certeza irá proibir imediatamente a comercialização desses produto no Brasil” *sic*;
52. “Que a regulementação seja aprovada” *sic*;
53. “Relatório deveria ser mais imparcial, baseado em evidências e não em vieses pessoais. Pois mesmo eu não sendo um tabagista acredito na importância de se reduzir os danos” *sic*;
54. “Relatório parcial e direcionado” *sic*;
55. “Só peço que pensem nas pessoas que assim igual a mim parou de fumar, e liberem o Vape no Brasil. Queremos utilizar um método de ter uma ótima redução de danos e com preço acessível. Sou usuário do Vape a 5 meses e só tenho me sentindo melhor” *sic*;
56. “Sou completamente favorável à legalização e regulamentação dos DEF's principalmente para oferecer produtos de qualidade aos consumidores, mesmo que sejam tributados com cargas tributárias enormes” *sic*;
57. “Sou ex fumante e minha qualidade de vida melhorou muito após a troca pelo cigarro eletrônico” *sic*;
58. “Sou ex tabagista, sugiro que durante a pesquisa científica sobre os cigarros eletrônicos, busquem forma de fazer ou criar algum que ajude com que as pessoas parem de vez, abandonem de vez o vício da nicotina” *sic*;
59. “Sou totalmente a favor da regularização dos dispositivos eletrônicos de fumar” *sic*;
60. “Sou um usuário de cigarros eletrônicos desde 2020, e foi a única maneira que encontrei e que funcionou para parar de fumar. Com muita informação consumida, consegui parar e até mesmo reduzir a dosagem de nicotina reposta pelo cigarro eletrônico. Minha saúde melhorou muito como um todo, minha respiração, minha vida financeira e até mesmo o meu casamento. Defendo o uso baseado na informação de uso e apenas para pessoas maiores de idade que desejam viver por mais tempo e como redução de danos. Vários dados

apresentados nesse relatório carecem de pesquisa e até mesmo de verdade, baseados em puro puritanismo e pesquisas falsas ou incompletas. Seguem links: https://www.qeios.com/read/ZGVHM7.3, https://youtu.be/6U_NsHKOF50, https://tobaccocontrol.bmj.com/content/27/1/10, Neste repositório existem milhares de pesquisas relacionadas ao vape, e não, ele não é uma empresa de fachada para indústria tabagista como dito. É uma pessoa real e usuária de vape que divide com as pessoas - https://www.vaporaqui.net/pesquisas-sobre-o-vaping/. Por favor, coloquei a mão na consciência e a cabeça na ciência e avaliem este pedido...muitas pessoas morrem por ano vítimas do cigarro, abandonadas e sem saber oque fazer. Não abandonem os fumantes como abandonaram as vítimas de covid a própria sorte. Pesquisem de verdade, dados concretos e de mente aberta" *sic*;

61. "Um tipo de liberação tão especifica como essa ajuda uma minoria da população, porem trará muitos ganhos a essa parcela" *sic*;
62. "VAMOS EVOLUIR ANVISA!!! JA FAZEM MAIS DE 10 ANOS QUE É PROIBIDO, E ATE AGORA ESSA PROIBIÇÃO NAO FUNCIONOU, O CONSUMO DE DEF ESTA CADA VEZ MAIOR, PORQUE O CIDADAO QUER, O CIDADAO DESEJA COMPRAR, DESEJA UTILIZAR ASSIM COMO É LIBERADO EM OUTROS PAISES, ENTAO AO INVEZ DE PROIBIR, É MELHOR LIBERAR, TAXAR OS IMPOSTOS $$$$$$, FAZER CAMPANHAS, IMPOSSIBILITAR A VENDA PARA MENORES, PORQUE NAO LIBERA IGUAL AO CIGARRO ? ESTAMOS EM 2022, VAMOS ACORDAR !!! " *sic*;
63. "Vaporar é vida, Fumar mata! " *sic*;
64. "varios paises no mundo ja adotaram os cigarros eletronicos como solução contra o tabagismo,apenas pessoal desinformadas lutam contra a aprovação dos e-cigarros" *sic*.

1.20 Percepções da sociedade sobre o questionário da TPS sobre Dispositivos Eletrônicos para Fumar (DEF)

De um total de 1.567 participantes, 438 (27,95%) optaram por avaliar o questionário da pesquisa. Suas opiniões foram:

	5 muito satisfeito	4	3	2	1 muito insatisfeito
Sobre ter a oportunidade de ser ouvido em etapa anterior à elaboração de minuta de norma	74,14%	13,30%	7,88%	0,74%	3,94%
Sobre a facilidade de utilização, clareza das perguntas, orientações de preenchimento e aspectos visuais	61,79%	20,60%	8,93%	3,47%	5,21%

Abaixo estão transcritos os comentários finais deixados por 29 dos respondentes:

1. "Absurdo querer proibir algo que já na maior potencia do mundo ser liberado. Sabemos que tudo e para arrecadar mais impostos. E nunca pela nossa liberdade de esfiha. Sempre o estado atrapalhando o cidadão" *sic*;
2. "Acho que o formulário deveria ter questionamentos técnicos com múltipla escolha e não um bloco de texto para escrevermos tudo o que achamos de 265 páginas de um relatório. Um complexo organograma com chaveamento de acordo com respostas dadas. Vocês nem me perguntaram se sou fumante, se uso e-cig, há quanto tempo, se tenho conhecimento técnico dos aparelhos e dos juices. É um questionário que foi feito para não ser preenchido, que gera inúmeras dificuldades seja devido ao tempo curto que a vida moderna nos traz ou simplesmente por preguiça. A praticidade deveria ser norma nesse questionário. É só usar de forma coerente as ferramentas atuais que esse relatório poderia receber nota 10 de todas as pessoas. Fica a dica!" *sic*;
3. "Aprovado" *sic*;
4. "Demonstrar meu interesse na regulamentação dos defs" *sic*;
5. "Deveriam ouvir quem faz uso dos produtos que buscam minimizar os danos ou abandonar. Foram feitos para dependentes minimizarem danos e ou abandonar e não para pessoas Não Tabagistas. Qualquer pessoa pode optar por fumar ou não o cigarro a combustão porem é vetado o direito de minimizar danos do cigarro à combustão à aqueles q realmente são tabagistas" *sic*;
6. "Deveríamos ter uma opção sobre qual alternativa ou se concordamos com o relatório, pois da forma que está até mesmo a consolidação de informações eleva a dificuldade de obterem resultados relevantes desta etapa" *sic*;
7. "Disponibilize-se canal mais acessível do que este, com ampla divulgação, e evite-se as opiniões baseadas em "achismos". A maioria das pessoas que não entendem coisa alguma disto são justamente as que tendem a achar que "é pior do que cigarro". Não se chega a lugar algum desta maneira" *sic*;
8. "Esclarecer que os DEF's fazem mal a saúde sim, porém como em outros Países esclarecer que ele faz ceca de 90% menos mal do que os cigarros comerciais, em forma alguma deixara impressão que quem defende os DEF's estejam querendo dizer que não se tem malefícios , mas que não tem as 5.315 substâncias químicas(cerca de 4,7 mil nocivas) (entre essas a triacetina que eu já trabalhei e é um liquido que se assemelha a ácido pois coroe piso) diferentemente dos líquidos dos DEF's que são a base de Glicerina Vegetal Bi-Destilada (grau USP), Propileno Glicol (grau USP) e essências diluídas em Propileno-Glicol" *sic*;
9. "Excelente formulário" *sic*;
10. "Excelente relatório" *sic*;
11. "Falta divulgação para o grande público" *sic*;
12. "Falta mais informações do que realmente estou contribuindo, votando, opinando ou para que será útil esta minha opinião nesta pesquisa" *sic*;
13. "Faltou clareza par vero relatório preliminar, eu mesmo não o vi e não consegui retornar os passos para o vê-lo" *sic*;

14. “formulário de múltipla escolha é sempre o melhor” *sic*;
15. “Legalize Já! ” *sic*;
16. “Muito complexo. Poderia ser muito mais simples e prático” *sic*;
17. “Não há críticas! Só gostaria que vocês olhassem sem parcialidade sobre o Vape no Brasil” *sic*;
18. “Não senti muitas perguntas relacionadas ao aparelho eletrônico, mas queria deixar claro que o uso de vape para mim foi ótimo, uso para cessar o cigarro da minha vida, e senti muitas melhoras na saúde, hoje consigo correr sem perder o ar, não fico tossindo ou com pigarro, não tive um malefício em 7 anos usando vape” *sic*;
19. “Nunca fumei antes por causa do cheiro ruim de carteiras de cigarro mais o pod eletrônico comecei usar e gosto muito😋 n deixa cheiro n precisa de insqueiro pra acender e tem vários sabores até com ou sem nicotina” *sic*;
20. “O Brasil está demorando muito a regulamentação do produto” *sic*;
21. “O formulário está bem estruturado, além do mais a iniciativa é de grande valia para o debate, sendo muito importante ler a opinião de várias pessoas interessadas no tema” *sic*;
22. “Parabéns e obrigado” *sic*;
23. “Parabéns pela iniciativa de ouvir os cidadãos” *sic*;
24. “peguntas mais claras e obvias para o povão muito mimi faz a pergunta certa como ex. você usa vape a quanto tempo você usa o vape perguntas assim pra saber oque a população acha dos vape” *sic*;
25. “Que seja objetiva , as relações com o produto , pois a regularização, melhorará produtos com boa e ótimas qualidade” *sic*;
26. “Que sejam relevantes as respostas, pois, a diferença acontece em nossas vidas” *sic*;
27. “Só peço que o VAPE seja liberado. Sou usuário do VAPE, ex-fumante e o VAPE me ajudou a largar o vício. Por favor, só peço que liberem o comércio e uso” *sic*;
28. “Utilizar outra Unidade responsável para relatório, que faça pesquisas sobre o beneficio do Dispositivo eletrônico para VAPORAR, no contexto Vaporizador eletrônico versus Industria do Tabagismo” *sic*;
29. “Vai adiantar de nada... Só mais uma enganação para nos brasileiros....” *sic*.

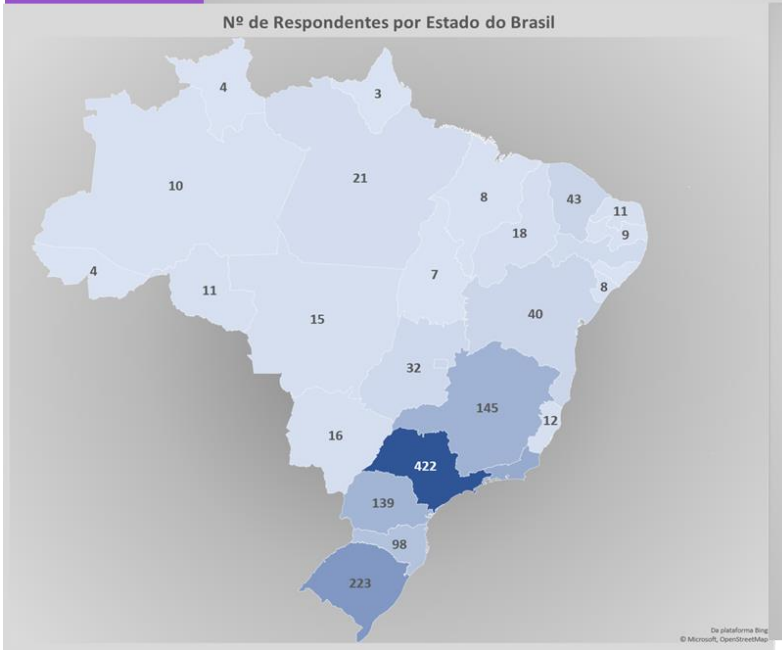
1.21 Painel sobre perfis, opiniões e percepções a respeito do Relatório Parcial de AIR sobre Dispositivos Eletrônicos para Fumar (DEF)

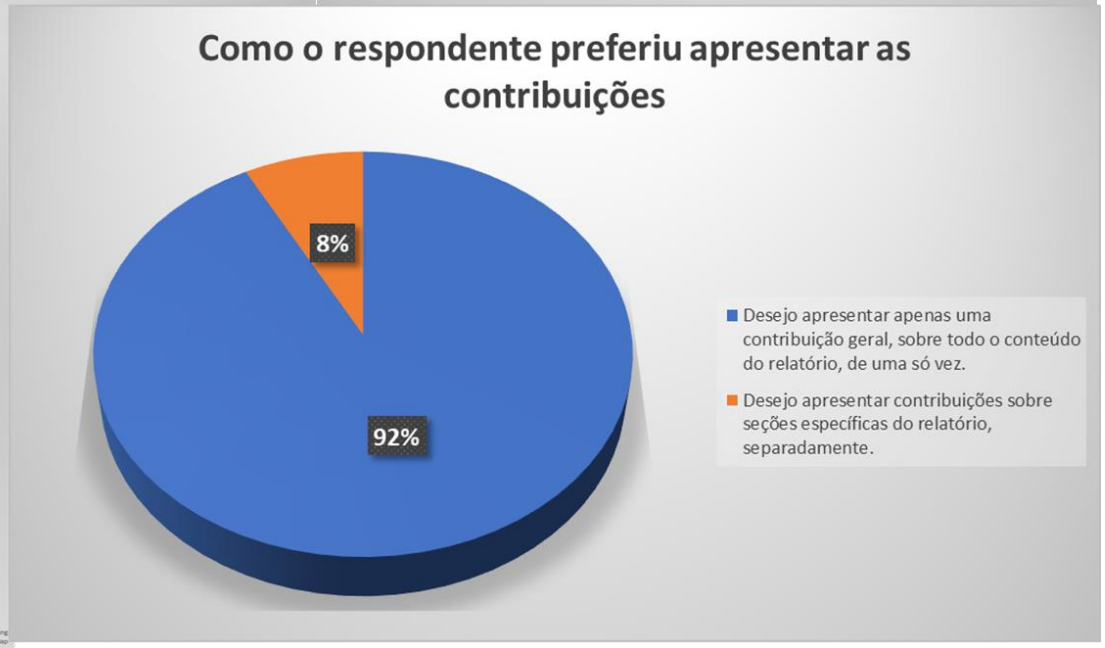


1567 respondentes









2. ANÁLISE TÉCNICA DAS CONTRIBUIÇÕES

2.1 Aspectos gerais da análise técnica

Com relação às análises das contribuições, estas foram realizadas por temas, os quais foram inseridos no capítulo IX do Relatório de AIR. Ainda que não haja uma determinação legal de como as contribuições recebidas via TPS devam ser analisadas, é possível considerar a viabilidade da análise por temas/grupos, tendo em vista o que é exigido pelo Decreto nº 10.411, art. 19 para a análise das manifestações recebidas via consulta pública:

> *Art. 19. O órgão ou a entidade disponibilizará em sítio eletrônico a análise das informações e as manifestações recebidas no processo de consulta pública após a decisão final sobre a matéria.*
>
> *Parágrafo único. O órgão ou entidade não está obrigado a comentar ou considerar individualmente as informações e manifestações recebidas e poderá agrupá-las por conexão ou eliminar as repetitivas e as de conteúdo não conexo ou irrelevante para a matéria em análise.*

O referido Decreto estabelece que as considerações referentes às informações e manifestações recebidas via processo de participação social devam constar do Relatório de AIR, como realizado pela área técnica:

> *Art. 6º A AIR será concluída por meio de relatório que contenha:*
>
> *VIII - considerações referentes às informações e às manifestações recebidas para a AIR em eventuais processos de participação social ou de outros processos de recebimento de subsídios de interessados na matéria em análise;*

Muitas das manifestações, principalmente as advindas de **cidadãos**, trataram-se de opiniões, manifestações favoráveis e contrárias à atual proibição dos DEF e relatos de experiências e casos individuais. A ASREG, por meio da Coordenação de Assessoramento em Monitoramento e Avaliação de Resultado Regulatório (CMARR), com o apoio da Coordenação de Assessoramento em Análise de Impacto Regulatório (COAIR) desenvolveu um *software* estatístico para facilitar a análise dos principais argumentos dos cidadãos, único grupo com o número suficiente de contribuições para esta análise estatística, com a geração de nuvens de palavras e dos principais argumentos.

As colaborações realizadas por cidadãos relataram suas experiências com o uso dos DEF, a maioria sem especificar o produto que utilizam. Muitos relatam o descontentamento com o conteúdo do Relatório Parcial de AIR, acusando a Anvisa

de não conhecer sobre o tema e relatando fatos internacionais que comprovadamente são inverídicos, outros apoiam a manutenção da proibição. Os que demonstram descontentamento relatam que pararam de fumar ou que conhecem ou convivem com pessoas que pararam de fumar utilizando algum tipo de DEF; que os produtos são menos danosos que os produtos convencionais, entretanto, em sua grande maioria não apresentam evidências cientificas que comprovem as alegações realizadas.

As manifestações do **Setor Regulado e de outros atores que defendem a regularização dos DEF** trataram principalmente dos temas: redução de riscos/danos; citação de países que teriam autorizado os DEF com tal alegação; mercado ilegal e impostos; segurança dos dispositivos; críticas à condução do processo regulatório e principalmente à desconsideração da Alternativa 3; alegação de ilegitimidade da Anvisa para tratar do tema; defesa da presença de aditivos nos dispositivos; tentativa de desqualificação do corpo técnico; questionamento sobre a robustez e isenção do AIR, dentre outras. Estudos, cartas, revisão sistemática em defesa do uso dos DEF para a cessação e relatórios nacionais e internacionais foram apresentados para a defesa destes posicionamentos.

Como relação aos **atores que defendem a manutenção da proibição dos DEF**, também foram apresentados estudos, cartas e relatórios nacionais e internacionais com informações que defendem: a existência de risco dos DEF; a inexistência de evidências que sustentem as alegações de redução de risco/danos; a legalidade da RDC nº 46/2009; o impacto negativo dos DEF para as políticas de controle do tabaco; o apelo do produto aos mais jovens; informações sobre a prevalência de uso no Brasil, de acordo com pesquisas populacionais; a contaminação do ar por meio das emissões dos produtos; impacto ambiental; estratégias da indústria do tabaco; revisões sistemáticas com evidências de que os DEF não são úteis para a cessação, de que apresentam riscos, de que os jovens são mais suscetíveis a começarem o uso de produtos convencionais a partir do uso de DEF, dentre outras.

Quanto às manifestações advindas do **Setor governamental**, todas foram favoráveis à manutenção da proibição dos DEF e para tal foram apresentados argumentos que sustentassem este posicionamento. Quanto às **instituições de ensino e pesquisa**, houve tanto manifestações contrárias, quanto favoráveis, com as devidas justificativas apresentadas. As contribuições destes dois atores também versavam principalmente sobre os temas já descritos acima.

3. RESULTADO

As principais alterações decorrentes da análise das contribuições apresentas foram inseridas no Capítulo IX, item "Tomada Pública de Subsídios". Foram também realizadas alterações em outras partes do documento, devido à necessidade de atualizações de informações relevantes. Dentre elas citamos:

1. Inclusão dos resultados finais do estudo qualitativo realizado pela UFRJ para avaliar a percepção de jovens e adultos quanto aos DEF no item "Produtos - Percepção dos riscos" do capítulo I;
2. Inserção de informações de novos países e atualização das tabelas e gráficos no item "Prevalência Internacional" do capítulo V;
3. Inserção de novos projetos de lei que tramitam no Congresso Nacional no item "Projetos de Lei em Tramitação no Congresso Nacional" capítulo III;
4. Atualização das informações sobre a regulamentação dos DEF nos EUA, China, Austrália e México no item "Regulamentação internacional" do capítulo V;
5. Inserção de novas ações de *marketing* da indústria do tabaco no item "*Marketing* durante a Pandemia de Covid-19 do capítulo I;

No capítulo IX do AIR as análises das contribuições foram agrupadas nos seguintes temas:

- Prevalência;
- Mercado ilegal;
- Segurança e intoxicação;
- Toxicidade, dependência e tratamento;
- Iniciação e uso dual;
- Recaída;
- Exposição passiva;
- Revisões sistemáticas abrangentes;
- Diversidade de produtos;
- Marketing e Estratégias da IT;
- Redução de danos;
- Fundamentação legal;
- Política Nacional de Controle do tabagismo;
- Impostos.

O detalhamento das análises, como supracitado, está contido no Relatório de AIR que será submetido à avaliação da Diretoria Colegiada da Anvisa.

4. RELATÓRIO DE AIR APÓS CONSOLIDAÇÃO DAS CONTRIBUIÇÕES

O Relatório de AIR, com as análises das contribuições recebidas via TPS, será submetido à avaliação da Diretoria Colegiada da Anvisa por meio da Reunião Extraordinária Pública da Diretoria Colegiada – Rextra 10/2022, que será realizada em 06/07/2022.

A divulgação do AIR ocorrerá de acordo com seguintes determinações legais e regulamentares, respectivamente, Decreto nº 10.411/2020 e Portaria PT Nº 162, de 12 de março de 2021:

Decreto nº 10.411/2020

> *Regulamenta a análise de impacto regulatório, de que tratam o art. 5º da Lei nº 13.874, de 20 de setembro de 2019, e o art. 6º da Lei nº 13.848, de 25 de junho de 2019.*

Art. 15. A autoridade competente do órgão ou da entidade responsável pela elaboração do relatório de AIR deverá se manifestar quanto à sua adequação formal e aos objetivos pretendidos, de modo a demonstrar se a adoção das alternativas sugeridas, considerados os seus impactos estimados, é a mais adequada ao enfrentamento do problema regulatório identificado.

...

§ 4º ***Concluído o procedimento*** *de que trata este artigo ou, se for o caso, publicado o ato normativo de caráter geral,* ***o relatório de AIR será publicado no sítio eletrônico do órgão ou da entidade competente****, ressalvadas as informações com restrição de acesso nos termos da Lei nº 12.527, de 2011.* **(grifo nosso)**

Portaria PT Nº 162/2021

> *Dispõe sobre as diretrizes e os procedimentos para a melhoria da qualidade regulatória na Agência Nacional de Vigilância Sanitária (Anvisa).*

Art. 32. ***Após deliberação da Diretoria Colegiada****, ressalvadas informações com restrição de acesso, nos termos do disposto na Lei nº 12.527, de 18 de novembro de 2011, deverão ser disponibilizados,* ***em até 20 (vinte) dias úteis****, no sítio eletrônico da Anvisa, em local específico, com identificação de conteúdo ao público em geral:* ***(grifo nosso)***

I - ***o Relatório de AIR*** *ou o parecer de que trata o inciso I do artigo 29; e*

II - a decisão fundamentada da Diretoria Colegiada referente aos incisos I e III do artigo 30.

ANEXOS


Planilha Editada - Respostas Completas


00034_01-A4_00-nicotine-without-smoke-0.p


00074_02-A4_00-vaping-in-england-eviden


00161_01-A4_00-relatorio-parcial-de-analis


00165_02-A4_00-pesquisa-granb.pdf


00165_03-ProblemaArquivo23_00-pesquisa


00165_04-ProblemaArquivo23_01-pesquisa


00307_01-A4_00-5360d253-6d01-424a-8aa1


00326_02-A4_00-anvisa-regularizacao-de-p


00326_03-ProblemaArquivo23_00-anvisa-re


00474_01-A4_00-anvisa-regularizacao-de-p


00628_01-A4_00-vaping-in-england-2021-e


01772_01-A4_00-brazil-anvisa-consultation-


01889_01-A4_00-parecer.pdf


02156_01-A4_00-brazil-letter-to-anvisa-05m


02236_01-A4_00-brazil-anvisa-consultation-


02309_01-A4_00-relatorio-parcial-de-analis


02381_02-A4_00-4th-scientific-summit-exec


02493_01-C3_00-dano-na-mucosa-oral-usc


02493_02-D3_00-tratamento-tabagismo-tob


02493_03-Q3_00-dano-na-mucosa-oral-usc


02626_01-A4_00-price-policy-and-taxation-


02664_02-A4_00-klara-szondy-brazilia-engli


02693_03-A4_00-tholos-foundation-anvisa-


02735_01-A4_00-relx-protocolo-anvisa.pdf


02808_01-A4_00-followup-cons-ecigarettes-


03172_01-A4_00-lb-333-188-562-hk.png


03181_02-A4_00-support-documents.pdf


03212_01-A4_00-contribuição-tomada-públ


03486_01-A4_00-ecigarettes-an-evidence-u


03514_01-A4_00-anvisa-regularizacao-de-p


03515_02-A4_00-anvisa-regularizacao-de-p


03903_01-C3_00-characterizing-the-chemica


03903_02-C3_01-creating-a-market-for-iqos


03903_03-ProblemaArquivo23_00-posicion


03903_04-ProblemaArquivo23_01-nota-técn


03935_05-A4_00-rodu-brazil-submission-06


04040_01-A4_00-img286.pdf


04055_02-A4_00-tomada-de-subsídios-def


04156_01-A4_00-referências.def-anvisa.pdf.


04284_01-A4_00-tom
ada-subisidios-anvisa


04285_02-A4_00-taxp
ayers-protection-alliar


04287_03-A4_00-cont
ribuições-para-a-tom


04298_04-A4_00-pare
cer-anvisa-2022.pdf


04306_01-A4_00-halm
y-eszter-anvisa-doc.d


04309_02-A4_00-anvi
sa-dr-rafael-castillo-ju


04311_03-G3_00-cont
ribuições-da-divisão-c


04314_04-A4_00-tps-
act-p3-36-(4).pdf


04400_05-A4_00-etco.
pdf


04404_01-A4_00-fncp.
pdf


04450_02-A4_00-cont
ribuicao-amata-consu


04468_03-A4_00-braz
il-public-consultation-


04484_04-A4_00-phili
p-morris-brasil-contri


04490_05-A4_00-phili
p-morris-international


04508_01-A4_00-files-
for-anvisa.pdf


04509_02-A4_00-ikon
omidis-ejpc2022.pdf


04524_03-A4_00-cont
ribution-brazil-reldat.p


04527_04-A4_00-ciga
rro-eletronico.pdf


04536_05-A4_00-diret
a-air-09-06.pdf


04537_06-B3_00-relat
orio-covitel.pdf


04545_07-A4_00-jti-c
ontribuições-tps-anvis


04545_08-ProblemaA
rquivo23_00-jtip-46ª-a


04545_09-ProblemaA
rquivo23_01-procuraç


04546_10-A4_00-hart
mann-boyce-et-al-202


04548_11-A4_00-tps-
06-2022-manifestaçã


04549_12-A4_00-cont
ribuição-dra-dérica-s


04555_13-A4_00-taba
co-cigarro-eletronico


04556_14-A4_00-lette
r-to-brazil-(anvisa)-10


04566_15-A4_00-ers-
and-harm-reduction.p


04576_16-A4_00-cont
ribuição-abifumo-tps-


04593_17-C3_00-1.0-k
ey-2021-chemicals-th


04593_18-C3_01-lette
r-to-the-editor-regarc


04593_19-C3_02-resp
onse-to-letter-to-the-


04593_20-G3_00-v5-p
osicionamento-sbpt-e


04593_21-G3_01-slide
.pdf


04593_22-G3_02-what
sapp-image-2022-05-


04595_23-A4_00-nase
m-2018.pdf


04598_24-A4_00-o-co
ntrole-do-mercados-i


04601_01-A4_00-cont
ribuição-tps-n.06-202


04602_02-A4_00-o-di
reito-dos-fumantes-a


04612_03-A4_00-univ
ersal-leaf-tabacos-ltd


04614_04-A4_00-cont
ribuição-tps-n.06-202


04627_05-A4_00-tom
ada-de-subsídios-anv


04631_06-A4_00-tps-
n.6-ignite-internationa


04641_07-A4_00-sub
missão-sinditabaco-tp


04642_08-A4_00-tps-
act-p3-36-(1).pdf


04649_09-A4_00-relat
orio-covitel-2022.pdf


04650_10-A4_00-anvi
sa-tomada-publica-de


04654_11-A4_00-cont
ribuições-do-projeto-


04654_12-ProblemaA
rquivo23_00-contribui


04657_13-A4_00-mani
festação-sinditabaco-


04659_14-A4_00-ingri
d-taricano-&-rer


04660_15-A4_00-cont
ribuicao-tps.pdf


04665_16-A4_00-cart
a-tomada-publica-de


04666_17-A4_00-cons
ulta-anvisa.pdf


04669_18-A4_00-cont
ribuições-do-projeto-


04672_19-A4_00-anvi
sa-factsheet-pt.pdf


04672_20-K3_00-sfe-
pt.pdf


04674_21-A4_00-nov
os-disfarces-velhos-in


04680_22-A4_00-tps-
def-inca.pdf


04681_23-A4_00-nihm
s945530.pdf


04681_24-C3_00-1160
6-2020-article-5813.p


04681_25-C3_01-evali
-1.pdf

DESPACHO Nº 161/2022/SEI/ASREG/GADIP/ANVISA

Processo nº 25351.911221/2019-74

Interessado: DIRE5

Assunto: **Relatório de contribuições recebidas ao Relatório Preliminar AIR dos Dispositivos Eletrônicos para Fumar**

Em atenção ao DESPACHO Nº 1022/2022/SEI/DIRE5/ANVISA (1950676), informo que o documento preliminar contendo o Relatório da TPS n. 6/2021 foi encaminhado à GGTAB em 21/6/2022 por e-mail, conforme trâmite orientado no Cardápio de Participação, disponível na Intravisa (https://anvisabr.sharepoint.com/sites/AnlisedeImpactoRegulatrio/Documentos%20Compartilhados/Forms/AllItems.aspx?id=%2Fsites%2FAnlisedeImpactoRegulatrio%2FDocumentos%20Compartilhados%2FCPSR%202%2E08%20INTRAVISA%20em%2005%2E07%2E2021%2Epdf&parent=%2Fsites%2FAnlisedeImpactoRegulatrio%2FDocumentos%20Compartilhados&p=true&ga=1

Adicionalmente, conforme mencionado pela GGTAB no DESPACHO Nº 179/2022/SEI/GGTAB/DIRE3/ANVISA, a ASREG disponibilizou por e-mail em 24/06/2022 à unidade, painel que apresenta aglomeração de textos similares das contribuições qualitativas recebidas na TPS, além de nuvem de palavras dos termos mais utilizados nessas contribuições.

Ambos os documentos encaminhados pela ASREG são preliminares, sendo responsabilidade da unidade técnica GGTAB a disponibilização da versão final do Relatório da TPS no processo correspondente.

Considerando que a GGTAB inseriu na data de ontem, 1/7/2022, o Relatório da TPS 6/2022 no presente processo (1952605), entendemos que a solicitação da DIRE5 foi atendida, não havendo documento complementar a ser instruído nos autos pela ASREG.

Ficamos à disposição para quaisquer esclarecimentos.

Atenciosamente,

Documento assinado eletronicamente por **Thalita Antony de Souza Lima**, **Assessor(a)-Chefe**, em 02/07/2022, às 19:08, conforme horário oficial de Brasília, com fundamento no § 3º do art. 4º do Decreto nº 10.543, de 13 de novembro de 2020 http://www.planalto.gov.br/ccivil_03/_ato2019-2022/2020/decreto/D10543.htm.

A autenticidade deste documento pode ser conferida no site https://sei.anvisa.gov.br/autenticidade, informando o código verificador **1952686** e o código CRC **5D73A45A**.

Referência: Caso responda este Despacho, indicar expressamente o Processo nº 25351.911221/2019-74 SEI nº 1952686

Aline Galdino da Silva

De: Coordenacao de Apoio Administrativo - COADI
Enviado em: terça-feira, 5 de julho de 2022 09:39
Para: Protocolo Sei Anvisa
Assunto: ENC: Memoriais - 10ª Reunião Extraordinária Pública - Item 2.2.1
Anexos: Memoriais PMB - 10ª REP.pdf

Categorias: Pendente de Atendimento/Cadastro

Prezados(as),

Solicitamos cadastro do(s) documento(s) anexo(s) no processo **25351.911221/2019-74** e posterior encaminhamento à Coadi.

Atenciosamente,
Coordenação de Apoio Administrativo - Coadi
Gabinete do Diretor Presidente - Gadip
Agência Nacional de Vigilância Sanitária - Anvisa
(grj)

De: Gabinete do Diretor Presidente <gabinete.presidencia@anvisa.gov.br>
Enviada em: terça-feira, 5 de julho de 2022 09:30
Para: Agenda Presidencia da Anvisa <agenda.presidencia@anvisa.gov.br>; Coordenacao de Apoio Administrativo - COADI <administrativo.gadip@anvisa.gov.br>
Assunto: ENC: Memoriais - 10ª Reunião Extraordinária Pública - Item 2.2.1

Prezados (as),

Segue para conhecimento e providências pertinentes.

Atenciosamente,

Gabinete do Diretor-Presidente – GADIP
Agência Nacional de Vigilância Sanitária – ANVISA
Sia Trecho 05 Área Especial nº 57 Bloco " D" Térreo - Brasília/DF

De:
Enviado: terça-feira, 5 de julho de 2022 09:00
Para: Gabinete do Diretor Presidente <gabinete.presidencia@anvisa.gov.br>
Cc:
Assunto: Memoriais - 10ª Reunião Extraordinária Pública - Item 2.2.1

Restrito dado pessoal (art. 46 da Lei 13709/2018).

Exmo. Sr. Diretor- Presidente,

E-mail Philip Morris Brasil (1955064) SEI 25351.911221/2019-74 / pg. 3336

Em complementação ao ofício enviado ontem, tendo em vista a proximidade da 10ª reunião extraordinária, compartilhamos memoriais com os principais pontos de atenção relacionados ao processo de revisão da RDC 46/09 (votação do relatório final de AIR sobre DEFs).

Encaminhamos o documento por e-mail para facilitar a ciência, considerando que o item está na pauta de amanhã, mas providenciaremos na sequência o devido protocolo.

Cordialmente,

Restrito dado pessoal (art. 46 da Lei 13709/2018).

Gerente de Assuntos Regulatórios

From:
Sent: Monday, July 4, 2022 9:47 AM
To: gabinete.presidencia@anvisa.gov.br
Cc:
Subject: Ofício - 10ª Reunião Extraordinária Pública - Item 2.2.1

Exmo. Senhor Diretor-Presidente,

Encaminhamos em anexo ofício do Presidente da Philip Morris Brasil em relação ao item 2.2.1 da próxima Reunião Extraordinária Pública da Diretoria Colegiada da Anvisa, prevista para ocorrer 6 de julho de 2022, cujo tema em apreciação é o relatório final da AIR sobre dispositivos eletrônicos para fumar.

Cordialmente,

Regulatory Affairs Manager

Restrito dado pessoal (art. 46 da Lei 13709/2018).

www.pmi.com/

#MAKEHISTORY

Acesse nossas redes: Facebook | Instagram | Twitter | LinkedIn | Glassdoor

Este e-mail pode conter informações confidenciais, que não devem ser copiadas ou distribuídas sem autorização. Se você recebeu este e-mail por engano, informe o remetente e exclua-o do seu sistema.

NOTICE: This communication may be confidential, legally privileged, proprietary in nature, or otherwise protected from disclosure. If you are not the intended recipient, or believe that you have received it in error, please contact the sender immediately and destroy the email and its attachments. To learn what information we collect and use about you, including monitoring communications, see our Privacy Notice at www.pmiprivacy.com/en/business-partner.

MEMORIAIS PHILIP MORRIS BRASIL

Ref. Processo administrativo nº 25351.911221/2019-74

Em relação à votação do Relatório Final de AIR dos Dispositivos Eletrônicos para Fumar (DEFs), previsto para votação no próximo dia 06/07, reiteramos a necessidade de saneamento dos seguintes vícios, que comprometem a higidez do processo, previamente à deliberação do Relatório:

I – Vícios Irreconciliáveis e não observância das Boas Práticas Regulatórias

Identificamos no Relatório Parcial, que originou o documento ora posto em deliberação, inúmeras desconformidades com as Leis de Liberdade Econômica e das Agências Reguladoras, os regramentos de boas práticas da Anvisa e, em especial, o Decreto 10.411/2020 cujos principais descumprimentos destacamos:

1. Erro na delimitação do problema regulatório ao desconsiderar a existência de um mercado regulado de produtos fumígenos e o crescimento do mercado ilegal de DEFs (art. 6º, II);
2. Ausência de análise dos impactos da decisão sobre relevantes agentes afetados (art. 6º, III);
3. Alegada incompatibilidade da regulamentação com a política de controle ao tabaco, sem considerar que a política já se baseia na regulamentação e comercialização de produtos fumígenos (art. 6º, IV);
4. Ausência de avaliação de medidas não normativas junto a todas as opções propostas (art. 6º, VI);
5. Descarte de alternativas previamente à etapa de análise de impacto (art. 6º, VII);
6. Ausência de efetiva comparação entre as opções em análise, com o levantamento de externalidades positivas e negativas associadas a cada uma delas e posterior sopesamento (art. 6º, X e XI); e
7. Análise de produtos distintos sem sua devida diferenciação (art 7º).

II – Erro na Diferenciação dos Produtos (Tabaco Aquecido x Cigarros Eletrônicos)

O Relatório Parcial trata produtos diferentes de maneira igual, embora a categoria de DEFs compreenda produtos distintos tanto com relação as suas características, como aos riscos que lhe são inerentes.

Notadamente, os principais produtos que compõem os DEFs são o tabaco aquecido e o cigarro eletrônico. Enquanto o tabaco aquecido consiste no aquecimento de um bastão de tabaco antes do ponto de combustão, o cigarro eletrônico vaporiza um líquido que pode conter sais de nicotina e essências, muitas delas apelativas. O tabaco aquecido é um produto de tabaco voltado para adultos fumantes, com cheiro e gosto de tabaco, um perfil de risco definido e que não permite a customização de seu conteúdo nem manipulação na sua forma de utilização. O modelo da PMB teve reconhecido pelo FDA uma redução de toxicidade em comparação ao cigarro por liberar, na média, 90 a 95% menos constituintes nocivos ou potencialmente nocivos.

III – Vácuo de Análise

A análise de risco conduzida no Relatório Parcial buscou averiguar se os DEFs causam algum risco à saúde, contudo, não o fez adotando parâmetros de comparação em relação aos produtos fumígenos já comercializados no Brasil. Como resultado, concluiu-se pela proibição dos DEFs por não serem produtos inócuos, quando a análise correta seria compreender eventuais riscos incrementais dos DEFs em relação aos cigarros tradicionais (toxicidade, iniciação, aumento do uso e etc.), se e na medida em que houver.

IV – Ausência de Realização de Efetiva Análise de Impacto

Além de descartar sem análise uma alternativa viável e adotada por vários países de tradição em vigilância sanitária equiparável à do Brasil (permitir e regulamentar os DEFs), o Relatório Pacial também deixa de comparar de maneira isenta as duas alternativas restantes (manter a norma atual ou recrudescê-la), listando apenas vantagens associadas à alternativa recomendada (recrudescer) e desvantagens à outra (manter a norma atual). Em outras palavras, o Relatório de AIR não faz uma efetiva AIR.

ANVISA
Agência Nacional de Vigilância Sanitária

DESPACHO Nº 1852/2022/SEI/COADI/GADIP/ANVISA

Processo nº 25351.911221/2019-74

Interessado: Philip Morris Brasil

Assunto: **Encaminha manifestação acerca do Relatório Final de AIR dos Dispositivos Eletrônicos para Fumar (DEFs).**

À Terceira Diretoria

Com cópia para:

Segunda, Quarta e Quinta Diretorias

Assessoria do Diretor-Presidente

Encaminhe-se, para conhecimento e fins decorrentes, e-mail da Philip Morris Brasil, pelo qual compartilha memoriais com os principais pontos de atenção relacionados ao processo de revisão da RDC 46/09, cujo Relatório Final de AIR dos Dispositivos Eletrônicos para Fumar (DEFs) estará em votação na Reunião da Diretoria Colegiada do dia 6 de julho de 2022.

Documento assinado eletronicamente por **Paulo Cesar de Oliveira**, **Coordenador(a) de Apoio Administrativo**, em 05/07/2022, às 10:23, conforme horário oficial de Brasília, com fundamento no § 3º do art. 4º do Decreto nº 10.543, de 13 de novembro de 2020 http://www.planalto.gov.br/ccivil_03/_ato2019-2022/2020/decreto/D10543.htm.

A autenticidade deste documento pode ser conferida no site https://sei.anvisa.gov.br/autenticidade, informando o código verificador **1955102** e o código CRC **12FB7854**.

VOTO Nº 207/2022/SEI/DIRE3/ANVISA

Processo nº 25351.911221/2019-74

Apresenta para apreciação da Diretoria Colegiada da Anvisa o Relatório de Análise de Impacto Regulatório (AIR) sobre Dispositivos Eletrônicos para Fumar (DEF) para fins de revisão da RDC nº 46, de 28 de agosto de 2009

Área responsável: Gerencia-Geral de Registro e Fiscalização de Produtos Fumígenos Derivados ou Não do Tabaco (GGTAB)

Agenda Regulatória 2021/2023: Projeto 16.4 Regularização de produtos fumígenos

Relator: Cristiane Rose Jourdan Gomes

1. Relatório

Trata da submissão à Diretoria Colegiada da Anvisa do Relatório de Análise de Impacto Regulatório (AIR) sobre Dispositivos Eletrônicos para Fumar (DEF) para fins de revisão da RDC nº 46, de 28 de agosto de 2009 elaborado pela Gerência-Geral de Registro e Fiscalização de Produtos Fumígenos Derivados ou Não do Tabaco (GGTAB).

Os Dispositivos Eletrônicos para Fumar (DEF), também conhecidos como cigarros eletrônicos, e-cigarette, tabaco aquecido, dentre outros, são constituídos, em sua maioria, por um equipamento com bateria recarregável e refis para utilização. Esses dispositivos surgiram no mercado internacional

com a alegação de serem uma alternativa ao cigarro tradicional, com potencial de causar menor risco à saúde, e como possíveis instrumentos para o tratamento da dependência do tabaco, e a recente expansão desses produtos têm chamado a atenção da comunidade científica, ridades sanitárias e organismos internacionais.auto

Desde 2009, a comercialização, importação e propaganda de todos os tipos de dispositivos eletrônicos para fumar são proibidas no Brasil, por meio da RDC nº 46, de 28 de agosto de 2009. Essa decisão se baseou no princípio da precaução, devido à inexistência de dados científicos que comprovassem as alegações atribuídas a esses produtos. A revisão da regulamentação do DEF inserida em agenda regulatória busca exatamente registrar, compilar e avaliar informações e dados científicos que demonstrem segurança e eficácia no uso do produto. Desde a publicação do citado normativo, vários estudos têm sido disponibilizados com o intuito de avaliar os conteúdos das emissões, de mensurar os impactos à saúde e de descrever os riscos associados a esses produtos.

Em 2016, a Gerência-Geral de Registro e Fiscalização de Produtos Fumígenos Derivados ou não do Tabaco da ANVISA (GGTAB) participou da revisão técnica da publicação intitulada Cigarros Eletrônicos: o que sabemos? (0609263), produzida por meio de uma parceria entre o Instituto Nacional de Câncer (Inca), Ministério da Saúde (MS) e a Anvisa. Tal documento reuniu informações sobre a composição do vapor, potenciais prejuízos ou redução de danos à saúde, e sua utilização no tratamento da dependência de nicotina.

Em 2017, a Anvisa inseriu a discussão sobre os Dispositivos Eletrônicos para Fumar (DEF) na Agenda Regulatória 2017-2020, tema 11.3 – Novos tipos de produtos fumígenos, especialmente considerando que o setor produtivo vinha pleiteando que se realizassem discussões acerca das novas evidências produzidas sobre o assunto. Ao inserir o tema em sua Agenda Regulatória, a Anvisa busca avaliar, dentro do contexto de um problema regulatório, o estado da arte da ciência produzida, bem como os potenciais riscos e benefícios à saúde, de forma a subsidiar sua tomada de decisão. É nesta esteira que a Avaliação do Impacto Regulatório – AIR ganha um papel de destaque preponderante porque reúne todas as evidências científicas nacionais e internacionais para que possamos avaliar e decidir com a responsabilidade que o tema requer.

Em abril de 2018, a Anvisa organizou um Painel Técnico para a discussão dos Dispositivos Eletrônicos para Fumar (DEF). Tal evento ocorreu no Auditório da Anvisa em Brasília e contou com a participação do setor produtivo, pesquisadores nacionais e internacionais, Sociedade Civil Organizada, Ministério da Saúde, Instituto Nacional de Câncer e parlamentares. O debate abordou a carência de dados científicos conclusivos que comprovem o uso seguro dos DEF.

E aqui, reitero senhores, sobre a importância de garantirmos a segurança do produto analisado, não somente de forma imediata, mas também a médio e longo prazo. Percorremos décadas de uso do cigarro comum com consequências nefastas do ponto de vista da saúde da população seja na morbidade e mortalidade decorrente de doença cardiovascular e sobretudo na doença oncológica em todos os seus tipos. Estamos avaliando um novo produto, Dispositivos Eletrônicas para Fumar e as evidências de segurança devem ser tomadas como definidoras das nossas decisões.

Em 2019, foi formalmente deflagrada a abertura do processo regulatório por meio da publicação do Termo de Abertura de Processo Administrativo de Regulação nº 22, de 04 de junho de 2019 (0612608). Há época, optou-se por conduzir o processo regulatório em consonância com as regulatório da Anvisa, estabelecido diretrizes do novo modelo por meio da Portaria nº 1.741, de 12/12/2018, e detalhada na Orientação de Serviço (OS) nº 56, de 18/12/2018, hoje substituídas, respectivamente, pela Portaria nº 162, de 12/03/2021, e pela OS nº 96, de 12/03/2021.

Em agosto de 2019, para iniciar o debate regulatório sobre os DEFs, foram realizadas 2 (duas) Audiências Públicas, a primeira no dia 8 de agosto em Brasília (0633530), e a segunda no dia 27 de agosto no Rio de Janeiro (0689589). As ções realizadas durante as gravações integrais e as apresentaAudiências Públicas estão disponíveis no site da Anvisa.

Em 2021 o processo foi incluído na nova Agenda Regulatória 2021/2023, sob o Projeto 16.4 - Regularização de produtos fumígenos, e do entre os meses de março e abrilforam realizadas 3 (três) consultas dirigidas às esmo anomempresas que comercializam DEF no exterior, à entes do Sistema Nacional de Vigilância Sanitária (SNVS) e à pesquisadores de Instituições de Ensino, Pesquisa e Órgãos governamentais.

Em junho de 2021, a GGTAB concluiu a primeira

versão do Relatório Parcial de AIR (1535993) e o submeteu à apreciação desta Terceira Diretoria que solicitou análise de coerência e conformidade à Gerência-Geral de Regulamentação e Boas Práticas Regulatórias (GGREG), conforme disposto no artigo 29 da Orientação de Serviço – OS nº 96 de 2021.

Em 31 de agosto, a então GGREG apresentou o Relatório de Análise de Coerência e Conformidade (1582172), apresentando sugestões relacionadas ao encadeamento lógico, método e adequação da AIR, com base no preconizado na Portaria nº 162, de 2021, e na OS nº 96, de 2021, no Guia de AIR da Anvisa, e no Guia para Elaboração de AIR, publicado pelo Ministério da Economia.

Em novembro, após o recebimento do relatório de Análise de Coerência da GEAIR (1582172), a GGTAB procedeu à análise das informações, realizou modificações no documento, e encaminhou segunda versão do Relatório Parcial de AIR (1678796).

Entre dezembro e março de 2022, rodadas de discussões internadas foram realizadas e, seguindo o previsto no inciso I do artigo 29 da OS nº 96, de 2021, esta Terceira Diretoria sugeriu à GGTAB a verificação de algumas informações descritas no Relatório de AIR, considerando questões relativas à redação, uso de determinadas expressões, formatos e metodologia de elaboração do AIR.

Em março de 2022, após concluir a análise dos pontos questionados, a GGTAB realizou as adequações e melhorias no texto, incluiu novas informações técnicas relevantes ao processo regulatório, e encaminhou à Terceira Diretoria a proposta para realização de Tomada Pública de Subsídios (1809954 e 18108480) do Relatório Parcial de AIR (1813386).

Em março de 2022, a então GGREG e a Procuradoria Federal junto à Anvisa, em resposta à questionamento desta Terceira Diretoria quanto a autoridade competente para aprovação da TPS (1806677), manifestaram-se por meio da Nota Técnica nº 6/2022/SEI/GGREG/GADIP/ANVISA (1807542) e do Parecer n. 00067/2022/CCONS/PFANVISA/PGF/AGU (1830876).

Em 31 de março, esta Terceira Diretoria manifestou concordância com a proposta apresentada pela GGTAB, considerando conveniente e oportuna a realização da TPS, e aprovou a sua realização, nos termos sugeridos pela área técnica (1833609). Tendo sido então publicado o Edital de chamamento

Nº 7, de 5 de abril de 2022, para anunciar a coleta de contribuições ao Relatório Parcial de AIR por 30 dias, compreendidos entre os dias 11 de abril a 11 de maio de 2022 (1839419).

Em 03 de maio, frente à pedidos de prorrogação de prazo da TPS e considerando o entendimento técnico apresentado por meio da Nota Técnica nº 12/2022/SEI/GGTAB/DIRE3/ANVISA (1868237), esta Terceira Diretoria aprovou a prorrogação do prazo para o recebimento de contribuição por mais 30 dias (1870906). Tendo sido então publicado o Edital de chamamento Nº 10, de 5 de abril de 2022, para anunciar a prorrogação do prazo para coleta de contribuições ao Relatório Parcial de AIR até o dias 10 de junho de 2022 (1878455). O Relatório da TPS, contendo a íntegra das manifestações recebidas durante o prazo de vigência foi aportado aos autos em 1 de julho.

Em 28 de junho, a GGTAB encaminhou por meio do despacho nº 170/2022/SEI/GGTAB/DIRE3/ANVISA o Relatório de AIR de DEF), para fins de revisão da RDC nº 46, de 28 de agosto de 2009, destacando as alterações realizadas após a realização da TPS.

Portanto, senhores, todas as fases iniciais do processo regulatório até a apresentação desta AIR cumprem com a observância legal e regulamentar dos requisitos formais e materiais do relatório que atestam a integridade, conformidade, isenção e aptidão dos seus objetivos, quais sejam, apresentar as evidências científicas sobre o tema e propor medida regulatória adequada.

É o relatório.

2. Análise

2.1. Dos Dispositivos Eletrônicos para Fumar

Na década de 80 foram lançados os primeiros produtos de tabaco aquecido, com alegações dos fabricantes de que seriam produtos com menos riscos e que causariam menos danos à saúde, e a partir de 2003, foram desenvolvidos os cigarros eletrônicos com refis líquidos, que tiveram grande crescimento ao longo dos anos. A primeira geração de cigarros eletrônicos com refis líquidos tinha sistema fechado e eram produtos descartáveis, que não permitiam a customização de seus conteúdos pelos usuários.

Ao longo dos anos foram sendo desenvolvidos novos dispositivos, e a segunda geração dos cigarros eletrônicos passou a permitir recarregamento, onde os usuários personalizam o conteúdo do e-líquido 1, adicionando diferentes substâncias, sabores, etc. Além disso, novos modelos e cores, ampliaram a diversidade destes produtos.

Após esta etapa, a terceira geração foi de cigarros eletrônicos em modelos tanque, que além de permitirem a manipulação do conteúdo do e-líquido, permitia uma maior quantidade no reservatório. Os produtos desta geração passaram a agregar tecnologias como relógio, bluetooth e ajuste de parâmetros do equipamento.

Um dos mais recentes lançamentos, consiste no cigarro eletrônico com sistemas “pod”, conhecidos com quarta geração, que se assemelha a um pendrive, devido ao menor tamanho de vários modelos. Estes produtos são utilizados com refis em cápsulas, contendo e-líquidos em diferentes sabores. Muitos deles utilizam sais de nicotina em sua composição, uma modificação da molécula de nicotina, ainda pouco estudada, com alto potencial de causar dependência e sem tratamento específico definido pela ciência.

Além das gerações citadas, também foram desenvolvidos os DEF em modelo híbrido, que podem ser utilizados com e-líquidos ou tabaco aquecido. Há também os vaporizadores de ervas secas, que podem ser utilizados com tabaco ou com qualquer outra erva ou planta.

A partir de 2015, novos produtos de tabaco aquecido foram lançados no mercado pelas maiores empresas fabricantes de cigarros convencionais. Tais produtos encontram-se em expansão no mercado internacional e, como os cigarros eletrônicos com refis líquidos, tem chamado a atenção da comunidade científica, autoridades sanitárias e organismos internacionais.

O termo Dispositivos Eletrônicos para Fumar, adotado pela Anvisa quando da publicação da RDC nº 46, de 2009, abrange todos os tipos de DEF, independentemente do tipo de refil, aparelhos, etc. Tecnicamente esta terminologia foi acertada, pois graças a ela não houve lacuna regulatória que permitisse a comercialização de produtos que apresentam riscos conhecidos e desconhecidos à saúde da população. Em diversos países diferentes tipos de DEF entraram no mercado pois não havia

regulamentação, nem proibitiva e nem permissiva, gerando aumento da prevalência, principalmente entre os mais jovens, e diversos danos à saúde.

2.2. Do Relatório de Análise de Impacto Regulatório

Inicialmente, faz-se importante lembrar que a AIR consiste em um processo sistemático de análise baseada em evidências que busca avaliar, a partir da definição de um problema regulatório, os possíveis impactos das alternativas de ações disponíveis para o alcance dos objetivos pretendidos. Tem como finalidade orientar e subsidiar a tomada de decisão e, em última análise, contribuir para que as ações regulatórias sejam eficientes. Esse instrumento vem sendo utilizado nos processos regulatórios da Anvisa, e auxilia na promoção da transparência e ampliação do diálogo com o setor produtivo e a sociedade em geral. Criado pela nova lei das agências e lei da liberdade econômica, tem assumido um protagonismo no processo regulatório, pois seu aporte traz os subsídios técnicos necessários para a tomada de decisão.

Dito isso, é oportuno destacar que a submissão do presente relatório a esta colegiada está pautada no artigo 29 da Portaria nº 162, de 2021, que dispõe sobre as diretrizes e os procedimentos para a melhoria da qualidade regulatória na Anvisa, e que a presente etapa do processo segue os fluxos e o procedimento para a elaboração e para a deliberação de instrumentos regulatórios estabelecidos pela Orientação de Serviço nº 96, de 12 de 2021, conforme destaca-se a seguir:

> Art. 29. A unidade organizacional responsável pela condução do Processo Administrativo de Regulação deverá encaminhar o processo ao Diretor Supervisor que poderá:
>
> I - Solicitar ajustes e/ou esclarecimentos à unidade organizacional responsável pela condução do Processo Administrativo de Regulação;
>
> II - Solicitar análise de coerência e conformidade do Relatório de AIR à unidade organizacional responsável pela promoção de ações de melhoria da qualidade regulatória; e
>
> III - Pautar a matéria em Reunião Pública da Dicol.
>
> (...)Art. 31. Nos termos do inciso III do artigo 29, o Diretor Supervisor da unidade organizacional responsável, após análise, deverá pautar o relatório de

> AIR em Reunião Pública da Dicol e elaborar relatório e voto circunstanciado a ser apresentado na reunião.
>
> (...)
>
> Art. 32. A Dicol deliberará acerca do Relatório de AIR, manifestando-se quanto à sua adequação formal e aos objetivos pretendidos, de modo a demonstrar se a adoção da alternativa regulatória sugerida, considerados os seus impactos estimados, é a mais adequada ao enfrentamento do problema regulatório identificado.

Necessário esclarecer que o direcionamento dado pelo Relatório de AIR não é vinculativo, cabendo à Diretoria Colegiada – instância máxima decisória da Anvisa – decidir por adotar ou não a alternativa indicada no Relatório, conforme prevê a Portaria nº 162, de 2020:

> Art. 30. O relatório de AIR não vincula a tomada de decisão, sendo facultado à Diretoria Colegiada decidir pela:
>
> I - adoção da alternativa ou da combinação de alternativas sugerida no relatório da AIR;
>
> II - necessidade de complementação da AIR; ou
>
> III - adoção de alternativa(s) diferente(s) daquela(s) sugerida(s) no relatório, inclusive quanto às opções de não ação ou de soluções não normativas.
>
> § 1º No caso de a Diretoria Colegiada decidir pela necessidade de complementação da AIR, deverá indicar quais os complementos necessários.
>
> § 2º No caso da adoção de alternativa(s) diferente(s) daquela(s) sugerida(s) no relatório de AIR, a Diretoria Colegiada deverá fundamentar a decisão.

É importante destacar que até aqui todas as premissas legais e etapas obrigatórias foram rigorosamente seguidas na condução do presente processo. Conforme avaliação da Assessoria de Melhoria da Qualidade Regulatória (ASREG), nos termos do Despacho nº 154/2022/SEI/ASREG/GADIP/ANVISA (1946585):

> (...) até o momento, o referido processo cumpre adequadamente o fluxo regulatório definido na Portaria nº 1.741/18 (vigente à época em que a Análise de Impacto Regulatório foi iniciada) e na atual Portaria nº 162/21, não tendo sido identificado vício processual que inviabilize a submissão do Relatório de AIR de DEF à apreciação da Diretoria Colegiada.

No que tange ao aspecto formal, o Relatório de AIR, ora em apreciação, cumpre com os requisitos determinados pelo artigo.22 da referida Portaria nº 162, de 2020, e sua estrutura contempla todos os elementos necessários, incluindo: sumario executivo objetivo e em linguagem acessível ao público; identificação do problema regulatório a ser solucionado com apresentados das causas e sua extensão; identificação dos agentes afetados; da fundamentação legal referente à atuação da Anvisa frente ao tema; definição dos objetivos regulatórios que se pretende alcançar; o mapeamento da experiência internacional sobre o tema; descrição das possíveis alternativas para o enfrentamento do problema e a exposição de seus possíveis impactos; comparação das alternativas; identificação dos efeitos e riscos; a descrição da participação social; da estratégia de implementação, monitoramento e avaliação. Além de apresentar a descrição da alternativa sugerida, considerada a mais adequada à resolução do problema regulatório e ao alcance dos objetivos pretendidos. Do ponto de vista material, sua abordagem foi igualmente cumpridora do seu papel de reunião, registro e avaliação de todas as evidências científicas nacionais e internacionais sobre o tema.

Nesta direção, a avaliação da ASREG, por meio do Despacho nº 154/2022/SEI/ASREG/GADIP/ANVISA (1946585), concluiu que:

> Sem avançarmos na análise do conteúdo do Relatório, verifica-se que este contém os elementos minimamente exigidos pelo art. 6º do Decreto nº 10.411/2020.

Conforme informado pela área técnica, todos os fatos relatados no Relatório de AIR são acompanhados de evidências, que podem ser acessadas pelos interessados para a comprovação das informações apresentadas. Neste contexto vale destacar que, como estratégia para garantir a busca e análise robusta e isenta de qualquer viés das evidências científicas disponíveis para a elaboração do Relatório de AIR, a Anvisa solicitou à Instituições e pesquisadores externos, independentes, a elaboração de pareceres, estudos e relatórios sobre o tema.

Participaram do levantamento de evidências instituições internacionais, como Johns Hopkins University, Universidade da Califórnia em São Francisco, Centers for Disease Control and Prevention, e Organização Panamericana da Saúde, e instituições nacionais, como o Centro de Estudos sobre Tabaco e Saúde e a Universidade de São Paulo (USP). Conforme informado pela área técnica, todos os resultados oriundos do levantamento

de evidências e estudos realizados por essas instituições foram considerados na elaboração do Relatório de AIR.

Passo a destacar os principais pontos do Relatório de AIR.

2.2.1. **Da Identificação do Problema Regulatório**

De acordo com o Guia de AIR da Anvisa, a identificação do problema regulatório, consiste na parte do relatório onde devem ser descritas a contextualização do problema, a descrição do problema principal, suas consequências, a identificação das suas causas raízes, e das evidências relativas ao problema principal.

Nesse sentido, o Relatório de AIR apresenta, inicialmente, uma abordagem contextual do desenvolvimento dos DEF no mercado, relata sua adaptação ao longo dos anos, caracterizando uma identificada mudança de propósito desses produtos, ao assumirem características e propriedades tecnológicas que facilitaram o incremento de sua participação no mercado relacionado ao hábito de fumar.

Na linha histórica desse desenvolvimento, o Relatório de AIR destaca a atuação regulatória da Anvisa, que em 2009, baseada no princípio da precaução, publicou a RDC nº 46, de 28 de agosto daquele ano, proibindo a comercialização, a importação e a propaganda de quaisquer produtos conhecidos como cigarros eletrônicos, e-cigaretes, e-ciggy, ecigar, entre outros, especialmente os que alegassem substituição dos produtos tradicionais no hábito de fumar ou que se identificassem como alternativa para o tratamento do tabagismo. O Relatório de AIR destaca ainda que desde então, vários estudos foram apresentados com o intuito de avaliar riscos e impactos associados aos DEF.

Neste contexto, o problema regulatório foi definido como "Riscos e agravos associados ao uso dos Dispositivos Eletrônicos para Fumar (DEF)". Conforme exposto no Relatório, os riscos inerentes ao uso de DEF possuem diversas causas e consequências. Foram identificadas 28 (vinte e oito) causas raízes deste problema regulatório, com a geração de 7 (sete) consequências.

No Relatório de AIR as causas foram agrupadas de acordo com as seguintes características: interferência dos DEF

nas políticas de controle do tabaco; toxicidade e impactos à saúde; atratividade e iniciação de crianças e adolescentes; ausência de comprovação de dano/risco reduzido dos DEF e de uso em apoio à cessação; interferência e estratégias da Indústria na tentativa de promover seus produtos, além da ausência ou inadequada percepção dos riscos dos DEF pela população.

Com relação às consequências relacionadas aos riscos e agravos associados ao uso dos DEF, o Relatório de AIR destaca a epidemia ou aumento de uso destes dispositivos eletrônicos, principalmente entre jovens e adolescentes; o efeito porta de entrada para o tabagismo (produtos convencionais) e outras drogas e a iniciação de não fumantes ao tabagismo, por meio do uso inicial de DEF; o aumento dos agravos à saúde associados ao uso dual (DEF e produtos convencionais); o aumento da prevalência de doenças pulmonares, cardíacas, imunológicas, dentre outras, além da normalização do ato de fumar, uma vez que estes produtos são mais aceitos socialmente do que os produtos convencionais.

De acordo com a avaliação de coerência e conformidade realizada pela GGREG, o problema está definido de maneira clara, possui correlação com as causas e consequências apontadas, e estas foram devidamente vinculadas à uma série de evidências que sustentam as informações apresentadas sobre os potenciais riscos relacionados ao uso de DEF (1582172).

Neste contexto vale destacar que, como estratégia de revisão e busca de evidências científicas para a elaboração do Relatório de AIR, a Anvisa solicitou à Instituições e pesquisadores externos, independentes, a elaboração de pareceres, estudos e relatórios sobre o tema. Participaram do levantamento de evidências instituições internacionais, como Johns Hopkins University, Universidade da Califórnia em São Francisco, *Centers for Disease Control and Prevention*, e Organização Panamericana da Saúde, e instituições nacionais, como o Centro de Estudos sobre Tabaco e Saúde e a Universidade de São Paulo (USP). Todos os resultados oriundos do levantamento de evidências e estudos realizados por essas instituições foram considerados na elaboração do Relatório de AIR.

Importante destacar que a realização do relatório em tela se deu num período de três anos. Durante três anos, a GGTAB, área técnica da Anvisa que trata de tabaco vem relacionando, registrando, compilando todas as evidências científicas nacionais e internacionais sobre o tema.

2.2.2. **Da identificação dos agentes econômicos, dos usuários dos serviços prestados e dos demais agentes afetados pelo problema regulatório**

O Relatório de AIR apresenta o Mapa de Atores Afetados que possibilita a identificação dos agentes afetados pelo problema, e o enquadramento destes de acordo com o grau de impacto a que estão sujeitos. O relatório também apresenta uma descrição sucinta dos aspectos prioritários que explicam a forma como estes agentes se relacionam e sofrem os impactos do problema. De acordo com a avaliação de coerência e conformidade realizada pela GGREG, isto vai ao encontro das Boas Práticas Regulatórias **(1582172).**

Dentre os agentes afetados pelo problema regulatório identificados no relatório estão:

a) fabricantes de DEF e de produtos fumígenos convencionais;fumicultores;

b) usuários de DEF;

c) fumantes, ex-fumantes, não fumantes;

d) crianças, adolescentes, adultos jovens;

e) sociedade civil organizada;

f) Ministério da Saúde e INCA;

g) profissionais de saúde e associações médicas;

h) Comissão Nacional para a Implementação da Convenção-Quadro; e

i) entes do Sistema Nacional de Vigilância Sanitária, Instituições de Pesquisa.

2.2.3. **Da identificação da fundamentação legal que ampara a ação da Anvisa quanto ao problema regulatório**

O Relatório de AIR descreve como base legal a Lei nº 9.782, de 26 de janeiro de 1999 (Lei de criação da Anvisa), destacando o artigo 2º, que define as competências União no âmbito do Sistema Nacional de Vigilância Sanitária, o e 8º, que inclui os cigarros, cigarrilhas, charutos e qualquer outro produto fumígero, derivado ou não do tabaco, como bens e produtos submetidos ao controle e fiscalização sanitária pela Agência.

Ainda no âmbito da Lei nº 9.782, de 1999, cumpre destacar o artigo 6º que estabelece que:

> Art. 6º A Agência terá por finalidade institucional promover a proteção da saúde da população, por intermédio do controle sanitário da produção e da comercialização de produtos e serviços submetidos à vigilância sanitária, inclusive dos ambientes, dos processos, dos insumos e das tecnologias a eles relacionados, bem como o controle de portos, aeroportos e de fronteiras.

Ademais, o inciso XI do artigo 8º da Lei nº 9.782/99 também estabelece que:

> XI - **quaisquer produtos que envolvam a possibilidade de risco à saúde**, obtidos por engenharia genética, **por outro procedimento** ou ainda submetidos a fontes de radiação. (grifo nosso)

O Relatório de AIR também destaca o Decreto Federal nº 5.658, de 2 de Janeiro de 2006, que ratifica a Convenção Quadro para Controle do Tabaco no Brasil; a RDC nº 46/2006, que trata da proibição da comercialização, importação e propaganda de quaisquer dispositivos eletrônicos para fumar; e a Portaria Conjunta SCTIE/SEAS/MS nº 10/2020, que aprova o Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas do Tabagismo. Nestes textos fica evidente que a atuação sobre o problema é de competência legal da Anvisa.

Ademais, considerando que o assunto relativo aos DEF tem sido objeto de discussão no Legislativo, tanto na Câmara dos Deputados, quanto no Senado Federal, o Relatório de AIR também apresenta a relação de Projetos de Lei em Tramitação no Congresso Nacional que versam sobre o tema. Foram identificados 4 (quatro) Projetos de Lei em tramitação relacionados à proibição de DEF.

Outras fundamentações legais foram descritas pela área técnica no Relatório de AIR, após a finalização da TPs, citamos algumas:

Constituição Federal

> ***TÍTULO VII***
>
> ***DA ORDEM ECONÔMICA E FINANCEIRA***
>
> *CAPÍTULO I*
>
> *DOS PRINCÍPIOS GERAIS DA ATIVIDADE ECONÔMICA*
>
> *Art. 170. A ordem econômica, fundada na valorização do trabalho humano e na livre iniciativa, tem por fim*

assegurar a todos existência digna, conforme os ditames da justiça social, observados os seguintes princípios:

I - soberania nacional;

II - propriedade privada;

III - função social da propriedade;

IV - livre concorrência;

V - defesa do consumidor; (grifo nosso)

VI - defesa do meio ambiente, inclusive mediante tratamento diferenciado conforme o impacto ambiental dos produtos e serviços e de seus processos de elaboração e prestação; (Redação dada pela Emenda Constitucional nº 42, de 19.12.2003)

VII - redução das desigualdades regionais e sociais;

VIII - busca do pleno emprego;

IX - tratamento favorecido para as empresas de pequeno porte constituídas sob as leis brasileiras e que tenham sua sede e administração no País. (Redação dada pela Emenda Constitucional nº 6, de 1995)

Parágrafo único. É assegurado a todos o livre exercício de qualquer atividade econômica, independentemente de autorização de órgãos públicos, salvo nos casos previstos em lei. (Vide Lei nº 13.874, de 2019).

Art. 196. A saúde é direito de todos e dever do Estado, garantido mediante políticas sociais e econômicas que visem à redução do risco de doença e de outros agravos e ao acesso universal e igualitário às ações e serviços para sua promoção, proteção e recuperação.

Lei nº 13.874/2019:

Art. 3º São direitos de toda pessoa, natural ou jurídica, essenciais para o desenvolvimento e o crescimento econômicos do País, observado o disposto no parágrafo único do art. 170 da Constituição Federal:

*I - desenvolver atividade econômica de **baixo risco**, para a qual se valha exclusivamente de propriedade privada própria ou de terceiros consensuais, sem a necessidade de quaisquer atos públicos de liberação da atividade econômica;*

Supremo Tribunal Federal. Com base na Constituição Federal, o STF interpretou a “livre iniciativa” da seguinte forma,

com destaque para o controle do tabaco:

> *7. A liberdade de iniciativa (arts. 1º, IV, e 170, caput, da Lei Maior) não impede a imposição, pelo Estado, de condições e limites para a exploração de atividades privadas tendo em vista sua compatibilização com os demais princípios, garantias, direitos fundamentais e proteções constitucionais, individuais ou sociais, destacando-se, no caso do controle do tabaco, a proteção da saúde e o direito à informação.* ***O risco associado ao consumo do tabaco justifica a sujeição do seu mercado a intensa regulação sanitária, tendo em vista o interesse público na proteção e na promoção da saúde****.* (grifo nosso)

A Lei nº 8.078/1990 que dispõe sobre a proteção do consumidor e dá outras providências, estabelece que:

> *Art. 4º A Política Nacional das Relações de Consumo tem por objetivo o atendimento das necessidades dos consumidores, o respeito à sua dignidade,* ***saúde*** *e segurança, a proteção de seus interesses econômicos, a melhoria da sua qualidade de vida, bem como a transparência e harmonia das relações de consumo, atendidos os seguintes princípios: (Redação dada pela Lei nº 9.008, de 21.3.1995)*
>
> *I - reconhecimento da* ***vulnerabilidade do consumidor*** *no mercado de consumo;*
>
> *II -* ***ação governamental no sentido de proteger*** *efetivamente o consumidor:*
>
> *c) pela presença do Estado no mercado de consumo;*
>
> *d) pela garantia dos produtos e serviços com padrões adequados de qualidade, segurança, durabilidade e desempenho.*
>
> *Art. 6º São direitos básicos do consumidor:*
>
> *I - a* ***proteção da vida, saúde e segurança contra os riscos*** *provocados por práticas no fornecimento de produtos e serviços considerados perigosos ou nocivos;*
>
> *Art. 37. É* ***proibida toda publicidade enganosa ou abusiva****.*
>
> *§ 1° É* ***enganosa qualquer modalidade de informação ou comunicação*** *de caráter publicitário,*

*inteira ou parcialmente falsa, ou, por qualquer outro modo, mesmo por omissão, **capaz de induzir em erro o consumidor** a respeito da natureza, características, qualidade, quantidade, propriedades, origem, preço e quaisquer outros dados sobre produtos e serviços.*

*§ 2° É abusiva, dentre outras a publicidade discriminatória de qualquer natureza, a que incite à violência, explore o medo ou a superstição, se aproveite d a **deficiência de julgamento e experiência da criança**, desrespeita valores ambientais, ou que seja capaz de induzir o consumidor a se comportar de forma prejudicial ou perigosa à sua saúde ou segurança.*

Constituição Federal:

*Art. 227. É **dever** da família, da sociedade e do **Estado assegurar à criança, ao adolescente e ao jovem**, com absoluta prioridade, o direito à vida, à **saúde**, à alimentação, à educação, ao lazer, à profissionalização, à cultura, à dignidade, ao respeito, à liberdade e à convivência familiar e comunitária, além de colocá-los a salvo de toda forma de negligência, discriminação, exploração, violência, crueldade e opressão. (Redação dada Pela Emenda Constitucional nº 65, de 2010)*

Lei nº 8.069/1990:

Art. 7º A criança e o adolescente têm direito a proteção à vida e à saúde, mediante a efetivação de políticas sociais públicas que permitam o nascimento e o desenvolvimento sadio e harmonioso, em condições dignas de existência.

Art. 243. Vender, fornecer, servir, ministrar ou entregar, ainda que gratuitamente, de qualquer forma, a criança ou a adolescente, bebida alcoólica ou, sem justa causa, outros produtos cujos componentes possam causar dependência física ou psíquica: (Redação dada pela Lei nº 13.106, de 2015)

Pena - detenção de 2 (dois) a 4 (quatro) anos, e multa, se o fato não constitui crime mais grave. (Redação dada pela Lei nº 13.106, de 2015)

Lei nº 12.852/2013

Art. 19. O jovem tem direito à saúde e à qualidade de

> *vida, considerando suas especificidades na dimensão da prevenção, promoção, proteção e recuperação da saúde de forma integral.*
>
> *Art. 20. A **política pública de atenção à saúde do jovem** será desenvolvida em consonância com as seguintes diretrizes: (...)*
>
> *II - atenção integral à saúde, com especial ênfase ao atendimento e à **prevenção** dos agravos mais prevalentes nos jovens;*
>
> *XI - articulação das instâncias de saúde e justiça na **prevenção** do uso e abuso de álcool, **tabaco e outras drogas**, inclusive esteróides anabolizantes e, especialmente, crack.*

Em cumprimento ao direito ao envelhecimento saudável, contido na Lei nº 10.741/2003, que dispõe sobre o Estatuto do Idoso e dá outras providências, há que se proteger a população dos danos provocados pelo tabagismo, decorrentes da iniciação de jovens e adolescentes por meio dos DEF; dos desconhecidos efeitos de todos os tipos de DEF a longo prazo e do uso dual de DEF e produtos convencionais.

> *Art. 3º É **obrigação** da família, da comunidade, da sociedade e do **Poder Público** assegurar ao idoso, com absoluta prioridade, a efetivação do **direito à vida, à saúde**, à alimentação, à educação, à cultura, ao esporte, ao lazer, ao trabalho, à cidadania, à liberdade, à dignidade, ao respeito e à convivência familiar e comunitária.*
>
> *Art. 8º O envelhecimento é um direito personalíssimo e a sua proteção um direito social, nos termos desta Lei e da legislação vigente.*
>
> *Art. 9º **É obrigação do Estado, garantir à pessoa idosa a proteção à vida e à saúde**, mediante efetivação de políticas sociais públicas que permitam um envelhecimento saudável e em condições de dignidade.*

2.2.4. **Da Identificação dos Objetivos Regulatórios**

Com base no problema regulatório e nas causas raízes identificadas, o relatório descreve o objetivo geral e os objetivos específicos a serem alcançados com a atuação regulatória. Conforme descrito no relatório, os objetivos foram priorizados a partir da matriz gravidade, urgência e tendência, e da governabilidade da Anvisa.

O Objetivo Geral definido foi **"Proteger a população dos riscos e agravos associados ao uso dos**

Dispositivos Eletrônicos para Fumar (DEF)", e os Objetivos específicos foram:

a) impedir o aumento do tabagismo e o consumo de drogas ilícitas no Brasil;

b) proteger a população dos riscos inerentes ao uso dos DEF;

c) proteger crianças e adolescentes da iniciação ao tabagismo;

d) implementar ações regulatórias baseadas em evidências científicas robustas;

e) proteger a população das ações promocionais e mercadológicas;

f) informar a população sobre os riscos comprovados associados aos DEF.

Importante mencionar que todos os objetivos para a atuação regulatória encontram-se alinhados à Missão, Visão e Valores da Anvisa, assim como aos objetivos estratégicos da Agência contidos no Plano Estratégico 2020 - 2023, em especial aos Objetivos 3 (Garantir o acesso seguro da população a produtos e serviços sujeitos à vigilância sanitária); 7 (Fortalecer as ações de controle, monitoramento e fiscalização de produtos e serviços); e 8 (Fortalecer a integração das ações do Sistema Nacional de Vigilância Sanitária).

2.2.5. **Do Mapeamento da Experiência Internacional**

O mapeamento de experiências internacionais realizado permitiu o levantamento sobre a forma como outros países atuam diante do problema regulatório identificado. O Relatório de AIR apresenta o estudo realizado em diversos países, dando suporte a uma leitura crítica a respeito de como a regulação dos DEF é enfrentada mundialmente. O *benchmarking* realizado foi capaz de agregar evidências práticas quanto à regulação do tema em debate.

Segundo informações do Secretariado da Convenção Quadro para o Controle do Tabaco, de setembro de 2019, 102 (cento e dois) dos 181 (cento e oitenta e um) países parte da Convenção-Quadro, à época, reportaram que havia cigarros eletrônicos com nicotina em seus mercados, entretanto, apenas 63 (sessenta e três) países regulavam tais produtos. Conforme

levantamento realizado, há países que regulamentam especificamente os cigarros eletrônicos com refis líquidos com e sem nicotina, outros que regulamentam os produtos de tabaco aquecido e há os que não possuem regulamentação para nenhum dos tipos de dispositivos eletrônicos para fumar.

Com o objetivo de obter informações oficiais de autoridades sanitárias internacionais, que tenham autorizado a comercialização dos DEF com tais alegações, com o apoio da Assessoria de Assuntos Internacionais da Anvisa (AINTE) foi realizada consulta à 40 (quarenta) países, dos quais, 17 (dezessete) responderam (Canadá, Comissão Europeia*, Equador, Espanha, Estados Unidos, Filipinas, França, Holanda, Hong Kong, México, Índia, Itália, Nova Zelândia, Noruega, Reino Unido, Singapura e Uruguai). Destes, 5 (cinco) não autorizam, até o presente momento, a comercialização destes produtos (Equador, Índia, Noruega, México e Singapura). A Comunidade Europeia não menciona qualquer permissão de comercialização dos DEF com alegações de redução de danos, pelo contrário, os produtos devem conter advertências sanitárias. Dos 11 países que permitem a comercialização destes produtos, apenas 3 autorizam a comercialização com alguma alegação relativa à exposição às substâncias tóxicas e alegações de saúde, entretanto, com restrições, e em cenários específicos (Estados Unidos, Filipinas e Reino Unido).

Importante mencionar que, conforme consta do Relatório de AIR, em 2018 a Agência Americana Food and Drug Administration (FDA) determinou que 5 (cinco) fabricantes de dispositivos eletrônicos para fumar apresentassem um plano de ação para mitigar o uso destes produtos por jovens, com diversas ações, inclusive o recolhimento dos produtos que continham aditivos, até que o tema fosse revisto pela Agência, como parte do *Premarket Tobacco Product Applications* (PMTA). As demais ações foram: a descontinuação de venda para estabelecimentos penalizados pelo FDA por venderem produtos de tabaco a menores; a qualificação de clientes e reporte ao FDA de estabelecimentos que estejam vendendo produtos a menores; a eliminação das vendas online ou prova de que esta venda não está contribuindo para o uso do produto por jovens e a reavaliação das práticas de mercado para prevenir o uso por menores.

O Relatório de AIR também apresenta dados de prevalência do uso de dispositivos eletrônicos para fumar em diversos países/continentes, com diferentes culturas, densidades

populacionais, condições econômicas, características populacionais, dentre outras. A intenção é demonstrar os cenários enfrentados por esses países, diante do consumo destes dispositivos, tanto por crianças e adolescentes, quanto por adultos. Na América Latina por exemplo, o Informe sobre o Controle de Tabaco na Região das Américas 2018, publicado pela Organização Panamericana da Saúde (OPAS), que presenta a prevalência de uso de cigarros eletrônicos em 18 (dezoito) países da região, demonstrou que em 9 deles a prevalência de uso de cigarros eletrônicos ultrapassou a de cigarros convencionais.

Ainda, vale destacar que consta do Relatório de AIR a comparação da prevalência de uso de cigarros eletrônicos entre adultos, em que evidencia que o Brasil aparece como o 5º país com menor prevalência dente 42 (quarenta e dois) países. Com relação a comparação da prevalência de uso de cigarros eletrônicos entre jovens, o Brasil destaca-se como o país de menor prevalência dentre os 65 (sessenta e cinco) países analisados.

No Brasil, a prevalência do consumo de DEF na população de 15 (quinze) anos ou mais, de acordo com a Pesquisa Nacional de Saúde 2019, é de 0,6%. A maior prevalência foi encontrada na região Centro Oeste, com metade absoluta destes usuários localizados na região Sudeste. De acordo com a GGTAB, o que chama a atenção neste estudo, é que mesmo a prevalência nacional sendo baixa, o percentual de usuários de DEF é 70% de jovens e adultos jovens. Outro fato é que 90% dos usuários de DEF não são fumantes, o que alerta para a atratividade exercida por estes dispositivos.

2.2.6. **Da Descrição das Possíveis Alternativas para o Enfrentamento do Problema Regulatório**

A identificação das alternativas regulatórias constitui uma fase importante do processo de AIR. O Relatório de AIR descreve a identificação de 3 (três) alternativas regulatórias para enfrentamento do problema. A alternativa 1, que propõe a manutenção do texto e das proibições estabelecidas pela RDC nº 46/2009, sem a implementação de ações adicionais não normativas. A alternativa 2, consiste na manutenção da proibição da comercialização, importação, propaganda dos DEF, com a revisão e melhoria do texto atual da RDC no 46/2009, complementada com a adoção de medidas regulatórias não normativas, em parceria com diversos Órgãos e Instituições. Já a

alternativa 3, refere-se à revogação das proibições estabelecidas pela RDC nº 46/2009 e permissão da fabricação, importação e comercialização dos DEF.

Contudo, conforme descrito no Relatório de AIR, diante de todas as evidências obtidas e apresentadas no Relatório de AIR, a equipe técnica da GGTAB considerou a Alternativa 3, na qual os DEF pudessem ser autorizados no Brasil, como tecnicamente inviável e potencialmente lesiva à saúde pública, ou seja, se mostrou tecnicamente inadequado o desenho de um cenário no qual houvesse a permissão da comercialização destes produtos no país, devido a todos os riscos à saúde, tanto individuais quanto populacionais, comprovadamente causados pelos DEF e à ausência da comprovação de benefícios que justificassem a sua utilização.

No Relatório de AIR, a área técnica assevera que, ainda que a regulamentação que proíbe os dispositivos eletrônicos fosse alterada, permitindo e detalhando os requisitos para o seu registro, as consequências desta opção poderiam impactar a política de controle do tabaco no Brasil e colocar a saúde da população, principalmente de crianças e adolescentes, em risco. Dentre os potenciais impactos deste cenário, e sua inviabilidade, apresentados no Relatório, destaca-se o que se segue.

Diante da diversidade de dispositivos eletrônicos existentes no mercado, passando das dezenas de milhares de marcas, com diferentes substâncias químicas em sua composição, torna-se inviável a comprovação generalizada de ausência de riscos destes produtos. A diversidade de formulações e a infinidade de combinações possíveis entre as distintas composições, aliadas à diversidade de modelos de dispositivos eletrônicos, com diferentes componentes eletrônicos tais como baterias, atomizadores, aquecedores, além de filtros e invólucros, impedem a análise de segurança de todos os produtos neste universo. Tais equipamentos teriam que ser avaliados quanto aos seus materiais constituintes, a geração de substâncias tóxicas a partir de baterias e sistemas de aquecimento e formação de aerossóis, componentes metais e plásticos que fazem parte dos equipamentos e sua relação com os refis utilizados por estes produtos.

Importante também considerar a possibilidade de intoxicação acidental ou proposital com os e-líquidos. Mesmo que os equipamentos fossem registrados com sistemas de segurança

para a proteção de crianças, envenenamentos com os e-líquidos ainda representam um risco para este público. Como descrito no relatório de AIR, países notificaram um aumento no número de intoxicações e mortes em decorrência de envenenamentos com e-líquidos contendo nicotina. Foram registradas ingestões acidentais, suicídios e até mesmo assassinato por meio da utilização indevida de e-líquidos utilizados em dispositivos eletrônicos para fumar.

Nesse contexto, ainda é necessário destacar que, dentre as substâncias que fazem parte dos diversos e-líquidos existentes, estão os flavorizantes, aditivos de aroma e sabor adicionados a produtos fumígenos para gerar atratividade, facilitar a inalação, mascarar sabores e odores desagradáveis, aumentar a absorção de nicotina, dentre outras funções. Diversos países estão proibindo a venda de DEF com aditivos, tendo em vista que vários estudos já demonstraram a predileção de crianças e adolescentes por estes produtos. No Brasil, a RDC nº 14/2012, que proíbe o uso de aditivos em produtos fumígenos, até o momento não foi implementada devido à ações judiciais.

Quanto às embalagens dos dispositivos eletrônicos para fumar, a área técnica destaca que, os DEF deveriam seguir todas as regras de advertências sanitárias estabelecidas para os produtos convencionais de tabaco, entretanto, diferentemente dos produtos de tabaco convencionais, as embalagens dos DEF não são utilizadas depois de abertas. O que é portado pelo usuário é o carregador e o equipamento. Desta forma, a legislação em vigor, relativa às imagens de advertência é ineficaz quando tratamos dos DEF.

Outro ponto de grande relevância explorado no Relatório de AIR refere-se à atração de crianças e adolescentes por estes produtos, tendo em vista tanto a tecnologia empregada quanto o uso de aditivos é um fator de extrema preocupação. Mesmo em países onde tais produtos são permitidos, o uso por crianças e adolescentes tem apresentado índices preocupantes. Como exemplo, é possível citar o caso do Canadá, que permitiu o registro destes produtos em 2018 e observou um crescimento alarmante do consumo por jovens, apenas um ano após a autorização para a comercialização dos DEF. Ou seja, no exemplo citado, verificou-se que o estabelecimento de regras para a comercialização e a proibição de venda para menores de 18 anos não consistem em medidas suficientes para impedir o acesso e o consumo por jovens.

De acordo com a área técnica, ainda que o registro destes produtos no Brasil venha acompanhado de todas as proibições de marketing já estabelecidas para os produtos de tabaco convencionais, tem se observado em diversos países, o uso de distintas estratégias para a promoção dos DEF, principalmente para o público mais jovem, como por exemplo o uso de *influencers* digitais para promoção do produto. Essas e outras práticas, conforme descrito no Relatório de AIR têm sido observadas internacionalmente, mesmo em países onde são proibidas.

A dependência à nicotina, por meio dos DEF, em especial daqueles que possuem sais de nicotina em sua formulação também é um fator de grande preocupação. A ciência ainda não compreendeu de forma clara as diferenças entre a dependência causada pelos DEF e a dependência à nicotina causada pelos produtos convencionais. Estudos descritos no Relatório de AIR demonstram que esta dependência existe, que se manifesta de forma importante, e um de seus diferenciais seria o uso de sais de nicotina. Não foram encontrados protocolos clínicos internacionalmente estabelecidos para o tratamento da dependência causada pelos DEF, até porque a variedade de dispositivos e refis para utilização é muito grande, passando das dezenas de milhares, também descrita em detalhes no Relatório de AIR.

Conforme descrito no Relatório de AIR, além da dependência à nicotina, a desconhecida toxicidade e efeitos a curto, médio e longo prazo, dos milhares de DEF disponíveis no mercado internacional, aliada à infinidade de possibilidades de combinação de e-líquidos, em DEF que os utilizam, faz com que haja impossibilidade de previsão dos riscos à saúde aos quais a população estaria exposta. Além das substâncias já conhecidas e presentes nos produtos de tabaco convencionais, os DEF, inclusive os produtos de tabaco aquecido, apresentam substâncias que não fazem parte dos produtos convencionais de tabaco. Tais substâncias tem efeitos ainda desconhecidos à saúde. Desta forma, mesmo com o registro e a obrigatoriedade de apresentação de dados completos pelos fabricantes, o desconhecimento do impacto destas substâncias à saúde permaneceria uma questão sem solução.

A área técnica destaca que, mesmo com o estabelecimento das mesmas regras de produtos convencionais, para os DEF, a percepção de risco dos usuários quantos aos dispositivos eletrônicos para fumar deve ser um fator de

preocupação. Tais produtos têm sido promovidos, como mais seguros e com menos riscos que os produtos convencionais, sem que haja evidências que sustentem tais alegações. Esse tipo de percepção sobre o produto, aliadas às emissões menos desagradáveis sensorialmente do que as geradas por produtos convencionais, leva o consumidor a uma interpretação inadequada de que os DEF fazem menos mal do que os produtos convencionais.

Ainda, destaca-se como preocupação adicional demonstrada pela GGTAB a percepção de que são produtos de menor risco e que podem auxiliar na redução do consumo dos produtos convencionais de tabaco, pois este é um fator de risco para a escolha de uso destes produtos por pessoas que queiram diminuir ou parar de fumar produtos convencionais. O uso coincidente de produtos convencionais e de DEF é fato evidenciado em diversos países. Conforme explicado pela área técnica, a questão é que além da iniciação por crianças e adolescentes, o uso dual por indivíduos de maior idade, que não conseguirão abandonar os produtos convencionais, também representa um sério risco à saúde pública, pois, além de diversificar a forma com que os indivíduos utilizam a nicotina, faz com que o seu uso aumente. Uma vez aumentada a inalação de nicotina, o agravamento dos riscos à saúde e a dificuldade de parar de fumar só aumentariam.

2.2.7. **Da Comparação das alternativas**

A comparação das alternativas regulatórias consiste na parte do relatório na qual são detalhados os aspectos relacionados à identificação dos custos e benefícios de cada alternativa considerada viável para solucionar o problema, permitindo a identificação da alternativa ou da combinação de alternativas regulatórias que se mostra mais adequada para o alcance dos objetivos pretendidos.

Assim, considerando que a alternativa 3, na qual os DEF pudessem ser autorizados no Brasil, foi considera tecnicamente inviável e potencialmente lesiva à saúde pública, para resolução do problema regulatório, a GGTAB realizou a comparação das alternativas 1 (que propõe a manutenção do texto e das proibições estabelecidas pela RDC nº 46/2009, sem a implementação de ações adicionais não normativas) e 2 (que consiste na manutenção da proibição da comercialização, importação, propaganda dos DEF, com a revisão e melhoria do

texto atual da RDC no 46/2009, complementada com a adoção de medidas regulatórias não normativas, em parceria com diversos Órgãos e Instituições).

Para a comparação das alternativas, foi utilizada metodologia qualitativa, na qual cinco critérios foram definidos pela GGTAB e utilizados para a comparação das alternativas 1 e 2. As alternativas foram comparadas considerando o impacto esperado (em termos de custos e benefícios), tendo como linha de base a situação atual de regulação dos DEF. Os critérios utilizados foram:

a) prevalência do tabagismo no Brasil;

b) prevalência de uso dos DEF, em especial por crianças e adolescentes;

c) efetividade da fiscalização da propaganda e promoção irregulares dos DEFs;

d) percepção da população diante das alegações da indústria do tabaco quanto à redução de danos à saúde com o uso dos DEF e

e) comércio ilegal dos DEF (internet e lojas físicas).

A comparação qualitativa das alternativas teve como base as evidências científicas obtidas e os dados oriundos do cenário internacional. Com base na comparação evidenciou-se a necessidade da adoção de medidas complementares às medidas normativas, uma vez que é necessária a conscientização da população quanto aos riscos à saúde dos DEF e quanto à inexistência de sustentação científica para as alegações de que há redução de riscos por meio do uso destes produtos.

A comparação realizada permite constatar que a alternativa 1 não é a mais
adequada para o atingimento dos objetivos da atuação regulatória. Manter a
proibição dos DEF no Brasil, sem a adoção de outras medidas, pode ocasionar riscos a médio e longo prazos, com o aumento gradual da prevalência do uso de DEF e das doenças tabaco relacionadas. Quanto à alternativa 2, espera-se que os benefícios trazidos com a sua adoção superem os custos envolvidos para a implementação das diversas medidas não normativas previstas. Assim, a GGTAB sugere a adoção da alternativa regulatória 2, tendo em vista ser a alternativa mais adequada ao enfrentamento do problema regulatório e ao alcance dos objetivos pretendido.

A área técnica informa que, apesar de não haver um cenário prospectivo específico para o Brasil, com um modelo matemático para se verificar o impacto e os custos do aumento de prevalência dos DEF, caso não sejam tomadas medidas complementares à proibição de comercialização desses produtos no Brasil, pode haver um aumento da prevalência de uso destes produtos e consequentemente dos custos relativos ao tratamento da dependência à nicotina e das demais doenças relacionadas ao uso de tabaco.

2.2.8. **Da Exposição dos possíveis impactos**

De acordo com o Relatório de AIR, a alternativa 2 impacta positivamente na proteção da população quanto aos riscos dos DEF, em especial de crianças e adolescentes, uma vez que apresenta medidas para a redução da oferta e da demanda por DEF, impedindo que haja o aumento do uso destes produtos e, consequentemente, do tabagismo.

A alternativa sugerida pode impactar negativamente na Indústria do Tabaco (empresas que fabricam e comercializam DEF em outros países), pois a manutenção da proibição continuaria impedindo a comercialização destes dispositivos o Brasil, o que impede a expansão de seus negócios.

Com a adoção complementar de medidas não normativas, como campanhas educativas, divulgação dos riscos dos DEF, combate à promoção e propaganda destes dispositivos, aumento e organização do combate ao comércio ilegal (internet, fronteiras e lojas físicas), o Relatório destaca que a expectativa é a redução na circulação e disponibilidade dos DEF. Estas ações diminuiriam a demanda e a oferta desses produtos, impedindo a divulgação de suas marcas, o apelo e curiosidade para uso, a iniciação e a disseminação do uso.

Para crianças e adolescentes, e até mesmo adultos jovens e adultos, a área técnica destaca que, a manutenção da proibição e a adoção de medidas de conscientização e combate à promoção, propaganda, importação e comércio ilegal, teria um impacto positivo, uma vez que protegeria este público quanto à oferta e acesso facilitado aos DEF.

Quanto ao setor saúde, destaca o Relatório de AIR que a alternativa sugerida apresenta impactos positivos, uma vez que se impedirá o aumento do acesso e uso destes produtos, e

consequentemente a pressão sobre o sistema de saúde, em diversos aspectos: em termos de aumento dos custos com tratamento, na necessidade de elaboração de protocolos ainda não bem estabelecidos pela ciência para o tratamento da dependência aos sais de nicotina, reestruturação de serviços de apoio à cessação, capacitação de profissionais, dentre outras.

Contudo, destaca a GGTAB que a proposta pode incorrer no aumento de custo com campanhas educativas permanentes, o que implica na contratação de agências de publicidade, veiculação em distintas mídias e meios de comunicação, ações em parceria com outros órgãos, adaptações de sistemas informatizados de monitoramentos dos danos advindos do uso indevido destes produtos, mensuração da eficácia das campanhas adotadas, continuidade das pesquisas sobre prevalência, dentre outras.

A alternativa sugerida também impactaria positivamente a implementação da Convenção-Quadro no Brasil, uma vez que a prevenção do tabagismo e da dependência à nicotina são compromissos internacionais do país, em decorrência da ratificação da referida Convenção.

Considerando a Anvisa e os demais entes do SNVS, os impactos da alternativa 2 são positivos, pois corroboram para o cumprimento da missão de proteger e promover a saúde da população dos riscos dos DEF. Contudo, são pontuados alguns custos, relacionados à revisão do texto normativo, ao aumento das ações de fiscalização e das medidas de conscientização da população (em especial crianças e adolescentes) e do setor regulado e à realização de treinamentos para fiscais sanitários e outros profissionais envolvidos na implementação das medidas regulatórias não normativas.

Outro benefício esperado refere-se à redução da oferta e cumprimento do Protocolo para Eliminar o Comércio Ilícito de Produtos de Tabaco. O Ministério Público Federal (MPF) e Ministério Público do Consumidor, enquanto agentes afetados pela alternativa 2, poderão ser impactados com a intensificação de instauração de inquéritos para a apuração de crimes relacionados aos DEF, uma vez que a importação destes dispositivos é proibida. Como benefícios a este agente, está a coibição atos criminosos relacionados aos DEF, uma vez que o comércio ilegal destes dispositivos fere o art. 6 o, inciso I do Código de Defesa do Consumidor (Lei nº 8.078/90).

Quanto aos impactos internos na ANVISA, destaca-se

a necessidade de interação entre diversas áreas para a implementação de medidas normativas e não normativas presentes nesta alternativa. O relatório de AIR destaca que tais medidas terão diferentes custos relativos às ações sanitárias, mas ao mesmo tempo os benefícios de proteger a população quanto aos riscos dos DEF. Dentre as áreas impactadas estão a Gerência de Produtos Controlados (GPCON) – avaliação para controle da nicotina; a Assessoria Internacional da Anvisa (AINTE) - discussões internacionais para o cumprimento do Decreto nº 9.516, de 2018, que promulgou o Protocolo para Eliminar o Comércio Ilícito de Produtos de Tabaco; a Gerência Geral de Portos Aeroportos e Fronteiras da Anvisa (GGPAF) – revisão da RDC nº 81, de 2008 para a fiscalização efetiva de produtos fumígenos nas fronteiras; a Gerência Geral de Monitoramento da Anvisa (GGMON) - inclusão dos DEF nos sistemas de monitoramento; a Gerência Geral de Fiscalização (GGFIS) - planejamento de ações estratégicas conjuntas com a GGTAB para a coibição de promoção, propaganda e comércio ilegal dos DEF pela Internet; e a Assessoria de Comunicação da Anvisa (ASCON) - desenvolvimento de um plano de comunicação permanente sobre os riscos à saúde causados pelos DEF.

Ainda com relação às medidas de proteção de crianças e adolescentes quanto aos riscos dos DEF, o Ministério da Mulher, da Família e dos Direitos Humanos é também um dos agentes afetados de forma positiva, uma vez que proteger este público é uma exigência do Estatuto da Criança e do Adolescente, publicado por meio da Lei nº 8.069/1990. Como custos, haveria a necessidade de se avaliar a inserção do tema nas ações da Secretaria Nacional dos Direitos da Criança e do Adolescente (SNDCA), com a realização de campanhas e ações coordenadas para evitar a iniciação ao tabagismo e dependência de nicotina, fato que tem sido observado em vários países. Também com este foco, outros Ministérios como o da Justiça e da Educação são importantes agentes afetados, uma vez que poderiam colaborar com a inserção dos DEF nos programas e ações voltadas à educação de professores, crianças e adolescentes, nas escolas.

2.2.9. **Da Estratégia de implementação, monitoramento e avaliação**

Para a implementação da alternativa 2, tendo em vista os diversos agentes afetados, o relatório de AIR destaca a

necessidade de delineamento de um plano de ação elaborado após contato e sensibilização das áreas internas da Anvisa e dos demais Órgãos envolvidos. Neste plano serão descritas as ações a serem realizadas, o cronograma para execução, os prazos, responsáveis e a forma de monitoramento dos resultados das medidas tomadas. Os indicadores macro para a mensuração da efetividade da alternativa sugerida é redução da prevalência do uso de DEF no país. A GGTAB sugere que o plano seja aprovado pela Diretoria, uma vez que será necessário o apoio para a celebração de parcerias e o planejamento de recursos para as ações a serem realizadas.

Especificamente com relação à normativa para a manutenção da proibição dos DEF, a GGTAB destaca a necessidade de proposição de um novo texto para a RDC nº 46/2009, com ajustes para esclarecer pontos sobre as proibições, controle e fiscalização destes produtos. Como se trata de uma melhoria no texto da norma, mantendo-se as proibições relativas aos DEF, não será necessário período de transição para a vigência da nova RDC.

2.2.10. **Da Identificação e definição de efeitos e riscos**

O relatório de AIR apresenta avaliação da alternativa regulatória 2, discutindo os principais efeitos e riscos relativos à revisão da RDC nº 46/2009, à revisão da RDC nº 81, de 2008, para que haja inspeção de produtos fumígenos (inclusive DEF) em portos, aeroportos e fronteiras, e à pactuação com outros órgãos para a adoção de medidas não normativas.

Destaca o relatório de AIR que ao se considerar o cenário atual, de proibição de comercialização, importação e propaganda dos DEF, a manutenção destas proibições, estabelecidas em normativas sanitárias, não incorrerá em riscos à saúde da população, assim como em risco econômico ao setor regulado, uma vez que as empresas de tabaco que produzem e importam produtos fumígenos já não podem fazer tais atividades relativas aos DEF, diante das proibições estabelecidas desde 2009.

2.2.11. **Da Participação dos Agentes Aferados e interessados**

Sob a ótica de participação de agentes interessados

durante a discussão de um processo regulatório, é relevante destacar que desde as fases iniciais da AIR, o presente processo de regulamentação contou com uma ampla participação de agentes afetados e interessados, incluindo momentos de discussão e coleta de subsídios que permitiram a participação de cidadãos, empresas (incluindo as suas organizações representativas e associações), consumidores, outros órgãos do setor público, organizações não governamentais, parceiros comerciais internacionais e outros interessados. A participação social e a transparência foram pilares para construção deste processo regulatório.

De acordo com a Análise de Coerência e Conformidade realizada pela então GGREG, este tópico do relatório aponta adequadamente o resultado dos debates ocorridos durante os momentos de participação da sociedade, abordando aspectos relevantes que foram considerados na AIR **(1582172).**

Ressalta-se que as Boas Práticas Regulatórias recomendam que a atividade de regulação considere os beneficiários da atuação regulatória, bem como aqueles que estão submetidos às obrigações regulatórias, e que a consulta e o diálogo com os agentes afetados e interessados no problema regulatório se iniciem o mais cedo possível. De acordo com a OCDE, um governo aberto permite o escrutínio público, reunindo fatos de cidadãos afetados por propostas, promovendo confiança no governo, mediante maior transparência e participação pública. Na mesma direção o Guia de AIR da Anvisa, aponta que um bom processo de consulta amplia a transparência, reúne informações e, assim, tem o potencial de melhorar a eficiência e a eficácia da atuação regulatória. O envolvimento dos agentes, além de visar garantir o seu empoderamento, confere legitimidade ao processo regulatório, permitindo aos reguladores coletar melhores evidências para justificar a atuação regulatória.

Neste contexto, de modo a permitir ampla participação dos agentes afetados e interessados no processo regulatório referente aos DEF, a GGTAB elaborou um Plano de Participação Social com a previsão das etapas a serem realizadas durante o processo de AIR. Dessa forma, em diversas fases da análise, foram promovidas ações de engajamento dos agentes externos e de coleta de evidências sobre o tema, de forma a subsidiar tecnicamente a Anvisa para a avaliação dos impactos à saúde relacionados aos DEF.

2.2.11.1. **Das Audiências Públicas**

O Relatório aponta que para este tema envolveu a realização de 2 (duas) audiências públicas, uma em Brasília e outra no Rio de Janeiro. O relatório traz o relato dos resultados alcançados com as audiências e links com o conteúdo gravado das discussões ocorridas durante os eventos. As discussões foram norteadas a partir das informações contidas na árvore de problemas sobre o tema em análise, e buscaram levantar subsídios relacionadas a questões como:

a) Quais os tipos de DEF que existem atualmente no mercado?

b) Como funcionam e quais suas composições e emissões?

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

d) Quais são os riscos desses dispositivos à saúde?

e) Esses produtos são úteis para a cessação do tabagismo?

f) Esses produtos causam dependência?

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

h) Como está estabelecido o cenário internacional com relação a esses produtos?

i) Qual o público-alvo dos DEF? Eles se destinam somente às pessoas que desejam parar de fumar?

j) Existem maneiras de garantir que esses dispositivos sejam utilizados apenas pelo público pretendido?

A primeira Audiência Pública contou com a presença de diversos agentes, que foram convidados a apresentarem suas colocações e pleitos referentes aos DEF, dentre eles: Philip Morris Brasil, JTI Processadora de Tabaco do Brasil, Souza Cruz Ltda, Sindicato Interestadual da Indústria do Tabaco (Sinditabaco), Associação Brasileira da Indústria do Fumo (Abifumo), Instituto Nacional de Câncer José Alencar Gomes da Silva (INCA), Associação Médica Brasileira (AMB), Sociedade Brasileira de Pediatria (SBP), Universidade da Califórnia em São Francisco

(UCSF), ACT Promoção da Saúde.

A segunda Audiência Pública também contou com a presença de diversos agentes. Foram realizadas apresentações pelos seguintes agentes: Philip Morris Brasil, JTI Processadora de Tabaco do Brasil, Souza Cruz Ltda, Sinditabaco, Associação Brasileira de Bares e Restaurantes (Abrasel), Abifumo, Imperial Brands, Comissão Nacional de Implementação da Convenção Quadro (CONICQ), AMB, INCA, Sociedade Brasileira de Pneumologia e Tisiologia (SBPT), Centro de Estudos sobre Tabaco e Saúde (Cetab/ENSP/Fiocruz), Nett Universidade Federal do Rio de Janeiro (UFRJ), e ACT Promoção da Saúde.

2.2.11.2. **Das Consultas Dirigidas**

Com o objetivo de continuar o diálogo com os atores envolvidos, a GGTAB, com o auxílio da então GGREG, publicou 3 (três) Consultas Dirigidas para promover novo momento de participação social e obter mais informações sobre os DEF. As consultas foram realizadas por meio do Formulário *Lime Survey*,, com link disponível no sítio eletrônico da Anvisa e prazo de 15 (quinze) dias para recebimento das contribuições. Os questionários e respostas completas foram disponibilizados no sítio eletrônico da Anvisa.

A primeira direcionada a empresas que comercializam DEF, tendo sido obtidas respostas de 3 empresas com representação no Brasil e de 4 sediadas em outros países. Conforme relatado pela GGTAB, as informações recebidas por meio desta Consulta Dirigida, permitiu-se constatar que os DEF começaram a ser comercializados em diversos países, antes que houvesse regulamentação que norteasse a sua comercialização, marketing, propaganda, promoção e, portanto, à margem de controle sanitário das autoridades locais. Outra observação apontada pela GGTAB é de que em mais de 50% dos países onde os produtos são comercializados, não há a emissão de autorização formal da autoridade sanitária local para esta comercialização.

A segunda consulta foi dirigida a gestores estaduais e municipais do Sistema Nacional de Vigilância Sanitária (SNVS). Foram recebidos 7 (sete) formulários de Visas municipais. Os municípios participantes foram provenientes de 6 (seis) Estados: Rondônia, Maranhão, Rio Grande do Norte, Minas Gerais, Paraná e Santa Catarina. Diante dessa consulta dirigida, relatou a

GGTAB que não foi possível fazer alegações seguras sobre o impacto nas atividades do SNVS, diante de uma eventual permissão de comercialização dos DEF. Ao avaliar as respostas obtidas, entre os municípios que participaram, foi observado que 43% não realizam fiscalização de DEF em suas atividades de rotina. Dos que realizam fiscalizações, o impacto destas ações na rotina foi baixo e médio, equitativamente. Destes municípios, 29% relataram o uso proibido de DEF em ambientes coletivos fechados, com certa frequência.

A terceira consulta foi dirigida à pesquisadores ligados à Instituições de Ensino, Pesquisa e Órgãos Governamentais. Foram recebidas 31 (trinta e uma) contribuições, sendo 20 (vinte) provenientes de Instituições de Ensino, 3 (três) de instituições de pesquisa e 8 (oito) de órgãos governamentais. Conforme relatado pela GGTAB, das contribuições recebidas, 87% afirmaram, que a prevalência de uso de DEF aumentaria no Brasil, caso houvesse a autorização para a comercialização destes dispositivos. Os demais respondentes afirmaram que não é possível estimar se haveria ou não o aumento desta prevalência. Com relação à prevalência de tabagismo, em face de um cenário onde tais produtos passassem a ser permitidos no Brasil, dos respondentes, 74% estimaram que haveria aumento da prevalência de tabagismo no país. Como embasamento para as afirmações, foram enviados artigos científicos, relatórios, nota técnicas, pesquisas, dentre outros documentos.

2.2.11.3. **Da Tomada Pública de Subsídios**

Além das audiências públicas e das consultas dirigidas, que conforme relatado pela GGTAB, permitiram reunir informações e coletar evidências relevantes para elaboração do relatório de AIR, após a sua conclusão, este foi integralmente submetido a uma Tomada Pública de Subsídios, de forma a ampliar a legitimidade ao processo regulatório e contribuir para a eficiência e a eficácia da atuação regulatória.

É importante esclarecer que a etapa de TPS não é obrigatória, no entanto, para que houvesse ampla transparência do processo de AIR, e a permissão de nova etapa de participação social, esta Terceira Diretoria, mesmo ciente da robustez do documento técnico, acolheu a recomendação da GGTAB para submeter o Relatório Parcial de AIR ao escrutínio público e permitiu, mais uma vez, o recebimento de contribuições ao

processo.

Assim, em 11 de abril de 2022 foi iniciada a TPS nº 06/2020, com a divulgação do Relatório Parcial de AIR no portal da Anvisa e a abertura do período de recebimento de contribuições da sociedade sobre o referido documento. Inicialmente, o prazo concedido foi de 30 dias para o recebimento de contribuições, no entanto, em 06 de maio foi publicado novo Edital de chamamento para prorrogar o prazo de recebimento das contribuições por mais 30 dias, totalizando 60 dias para que houvesse a manifestação dos interessados. A prorrogação do prazo demonstrou a disposição desta Agência em ampliar ainda mais a possibilidade de participação social de todos os interessados no tema. Para o recebimento das contribuições foi elaborado um formulário eletrônico que permitiu ao interessado se manifestar de maneira geral sobre o Relatório Parcial de AIR, ou de forma detalhada, por capítulo, podendo também enviar arquivos anexos.

No âmbito da TPS foram recebidas 1607 colaborações recebidas, sendo 1522 de cidadãos (94,7%), 31 de Organizações não governamentais (ONG); 26 do Setor acadêmico/pesquisa; 10 do Setor governamental e 18 do Setor regulado. Destaca-se que a classificação tem como referência a auto declaração dos participantes.

Conforme informado pela GGTAB, as colaborações apresentadas por participantes auto declarados como cidadãos, de maneira geral relataram suas experiências com o uso dos DEF, a maioria sem especificar o produto que utilizam. Muitos relatam o descontentamento com o conteúdo do Relatório Parcial de AIR, relatando que pararam de fumar ou que conhecem ou convivem com pessoas que pararam de fumar utilizando algum tipo de DEF; que os produtos são menos danosos que os produtos convencionais, entretanto, em sua grande maioria não apresentam evidências cientificas que comprovem as alegações realizadas.

Importante destacar que o recebimento do relato de experiências pessoais é esperado em instrumentos de participação social, no entanto, a avaliação técnica da Anvisa deve ser embasada em argumentação técnica e científica, pois as ações de vigilância sanitária possuem impacto populacional. Experiências individuais, mesmo que exitosos, não podem pautar por si só decisões regulatórias, principalmente decisões que impactem as políticas de saúde do país.

Ademais, destacou a GGTAB que, apesar do recebimento de 1522 manifestações de cidadãos, muitas delas pedindo pela autorização de comercialização dos DEF, não há um clamor popular pela autorização de comercialização destes dispositivos no país. Pesquisa quantitativa realizada pelo Datafolha, com representatividade nacional, observou que 68% dos entrevistados de 18 anos ou mais não são favoráveis à liberação dos DEF no Brasil e que 21% entendem que estes dispositivos não devem ser liberados no país até que se prove seu impacto à saúde e na iniciação do tabagismo.

Conforme consta do Relatório de AIR, com relação ao setor regulado, a principal manifestação foi pela regularização dos produtos, para que estes possam ser comercializados no país. Quanto aos participantes Instituições de Ensino e Pesquisa e ONG, há contribuições no sentido tanto de defender a manutenção da proibição, quanto de permitir a comercialização dos DEF. Quanto ao Setor Governamental, as manifestações foram favoráveis à manutenção da proibição destes dispositivos no país. Importante mencionar que, de acordo com a área técnica, muitas contribuições destes atores também carregavam opiniões e relatos, que apesar de importantes, necessitam estar acompanhadas de dados e evidências que as sustentem e comprovem.

Um dos pontos de questionamento em relação ao relatório de AIR recebidos no âmbito da TPS, refere-se ao uso ilegal do produto no país. Muitos participantes informaram que os DEF já estão disseminados Brasil e têm sido massivamente utilizados mercado ilegal, manifestaram-se pela necessidade de DEF serem regulamentados.

Importante mencionar que durante o período da TPS dados de pesquisas de uso de DEF por jovens foram divulgadas em vários meios de comunicação. No entanto, de acordo com a GGTAB, algumas destas informações não estavam corretas, como a que aponta que a prevalência de uso seria de 20% entre os jovens de 18 a 24 anos, encontradas pela pesquisa Inquérito Telefônico de Fatores de Risco para Doenças Crônicas não Transmissíveis em Tempos de Pandemia (Covitel).

Na verdade, o relatório do Covitel apresentou de forma agrupada os dados de experimentação e uso de cigarros eletrônicos, e não de uso, como foi veiculado. Conforme esclarecido pela área técnica, considerando toda a amostra, o uso de cigarros eletrônicos, pelo menos uma vez na vida, foi de 7,3%

entre os entrevistados, como consta na página 21 do relatório divulgado. Esta experimentação foi maior entre homens e com maior incidência na região Centro-Oeste. A pesquisa também apresenta informações de que a experimentação foi 10 vezes maior entre os jovens de 18 a 24 anos, quando comparadas a pessoas com 65 anos ou mais. Quando analisamos os microdados da pesquisa, que não estão detalhados no relatório, apenas 0,38% dos entrevistados relataram uso diário destes dispositivos e 1,77% relataram uso diário ou menos que diário. De todos os entrevistados, 94,45% relataram nunca terem utilizado DEF.

Conforme consta do relatório de AIR, dados sobre o comportamento da prevalência de dispositivos eletrônicos para fumar também começaram a ser coletados por meio da pesquisa Vigitel, inquérito telefônico realizado pelo Ministério da Saúde em todas as Capitais e Distrito Federal, para avaliar os fatores de risco ligados à doenças crônicas não transmissíveis. Esta pesquisa mensurou os dados de uso por 3 anos consecutivos. Os dados coletados de 2019 a 2021 indicam uma tendência de estabilidade no uso dos DEF nas capitais brasileiras. Em um recorte dos dados do Vigitel pode-se observar que a prevalência de uso de DEF nas capitais, por indivíduos de 18 a 24 anos é maior. Ainda assim, nesta faixa etária, percebe-se um recuo nos índices de utilização dos DEF, de 2020 a 2021. Estas informações demonstram uma maior atração de faixas etárias mais jovens, mas, também comprovam que não há a utilização destes dispositivos em massa no país.

Em contraponto, no Canadá, país citado em muitas contribuições recebidas, por ter regularizado a venda dos DEF em 2018, com o estabelecimento de regras e outros controles, observou-se um aumento de 100% na prevalência entre jovens de 2018 para 2019. Em conferência com a autoridade sanitária Canadense, foi relatado à GGTAB que este aumento pode ter sido resultado de práticas ilegais de propaganda por parte de empresas que comercializavam tais produtos. O fato de se estabelecer regras sanitárias também não implica em seu cumprimento, pois percebe-se o constante descumprimento destas regras por empresas e cidadãos.

Com relação ao mercado ilegal, não somente os DEF, mas diversos outros produtos e serviços danosos podem ser encontrados no mercado ilegal, seja ele físico ou eletrônico, no entanto, conforme bem apontado pela GGTAB, as políticas regulatórias não podem e nem devem ser desenhadas para a sua legalização. Pensando nisso, inclusive, foi que no mapeamento

de alternativas para enfrentamento do problema regulatório incluiu-se a alternativa 2, que além da manutenção da proibição desses produtos, inclui a implementação de diversas ações de fiscalização e campanhas educativas, tanto no âmbito do Sistema Nacional de Vigilância Sanitária - SNVS, quanto em parceria com diversos órgãos da administração pública. Tais ações, também tem o objetivo de coibir a propaganda, importação e o comércio ilegais destes produtos, reduzindo a demanda e a oferta destes produtos.

Outras contribuições recebidas no âmbito da TPS sugerem a regularização dos DEF para que estes passem a ser seguros. No entanto, conforme destacado pela área técnica, regularizar os DEF não implica em dizer que estes produtos passarão a ser seguros para o uso, pois além das diversas substâncias tóxicas e dos riscos à saúde já conhecidos, existe o desconhecimento dos efeitos à saúde destes produtos a médio e longo prazos.

Além da falta de conhecimento sobre todos os riscos destes produtos, principalmente à médio e longo prazos, a grande diversidade de produtos tornaria a sua regularização totalmente inviável tecnicamente, pelo fato de não haver evidências científicas dos mais diferentes riscos, pois, conforme informado pela área técnica, estes produtos podem variar a depender de quais substâncias estariam contidas nas milhares de combinações de formulações existentes, sem contar nos dispositivos de sistema aberto, onde o usuário pode customizar o produto da forma como bem entende, tornando infinitas as formulações geradas e impossível de se prever os riscos associados e garantir qualquer segurança.

Neste contexto, a GGTAB informou que foi publicado em 2022
o estudo *Adolescent Vapig-Associated Trauma in the Western United States*, que traz o resultado de investigações conduzidas em 9 hospitais infantis nos EUA, de 2016 a 2019. Foram identificados 15 eventos traumáticos, com casos que necessitaram de internação e de tratamento intensivo. Os traumas observados foram: queimaduras faciais, nos olhos e nas mãos, perda de múltiplos dentes, fratura mandibular, queimaduras nas coxas e virilhas e lesão no nervo radial. Com relação aos casos de intoxicação por nicotina e produtos de tabaco nos EUA, foram registradas 29.141 ocorrências entre janeiro de 2012 e abril de 2015, todas envolvendo crianças menores de 6 anos de idade. Cigarros eletrônicos representaram

14,2% destas ocorrências, entretanto, em crianças menores de 2 anos de idade a exposição a ocorrências com cigarros eletrônicos foi de 44,1%. Crianças expostas tiveram 5,2 mais chances de internação e 2,6 mais chances de evento severo em decorrência da exposição.

Em relação à toxicidade, dependência e tratamento, foi incluído do relatório de AIR revisão sistemática com metanálise, recebida no âmbito da TPS, e que apresenta a existência de evidências estatisticamente relevantes dos impactos imediatos, cardiovasculares e pulmonares, relativos ao uso de cigarros eletrônicos com nicotina. Os estudos analisados utilizaram diferentes marcas de cigarros eletrônicos com nicotina. O estudo conclui que os produtos têm um impacto clínico relevante, principalmente com relação à morbidade cardiovascular, tais como o aumento da frequência cardíaca, da pressão arterial e da rigidez arterial, comparáveis com os cigarros convencionais. Com relação aos efeitos pulmonares, foi evidenciado o impacto inflamatório nas vias aéreas. Pesquisadores apontam que mais estudos são necessários para se conhecer as consequências a longo prazo.

Com relação à utilização de sais de nicotina, foi recebida a Nota técnica “Nicotina: O que sabemos?” com informações sobre os efeitos causados pela nicotina em forma de sal, utilizada em diversos tipos de DEF. Esta nota técnica, publicada em janeiro de 2022, menciona os efeitos e riscos da nicotina na forma protonada (sais de nicotina) que, por disfarçarem melhor a aspereza da fumaça, fazem com que a absorção seja maior a nível de alvéolos e brônquios, tornando-a disponível mais rapidamente ao organismo devido à alta e rápida absorção, o que pode se refletir em um maior potencial de causar dependência. Com relação ao consumo de nicotina por meio dos DEF com refis líquidos, a publicação descreve que e-líquidos com concentrações superiores a 30mg/mL, se consumidos em horas, equivalem ao fumo de 1 maço e meio de cigarros convencionais, quantidade suficiente para causar efeitos cardiovasculares.

A GGTAB informou que o tratamento de dependência à nicotina, advinda do uso de DEF, ainda é pouco explorado pela ciência. Revisão sistemática sobre as dificuldades e facilidades para a cessação de cigarros eletrônicos, com
busca na literatura de 2010 a 2021, apresenta uma análise de 10 (dez) estudos eleitos entre 2.593 (dois mil, quinhentos e noventa e três) pesquisas. Barreiras como o medo de voltar ao uso do tabaco, a dependência e a redução do estresse foram relatadas

como dificuldades para o tratamento. Outras barreiras e facilitadores foram as crenças de saúde, o perigo, o grau de prazer, as influências sociais e os fatores ambientais.

Com relação aos constituintes dos DEF, consta do relatório de AIR a publicação de estudo por pesquisadores da Universidade Johns Hopkins sobre a caracterização química de DEF de 4 marcas e de diferentes gerações, que são utilizados com refis líquidos (Juul, Blu, Mi-Salt – Smok e Vuse). Os objetivos foram caracterizar quimicamente as substâncias presentes nos produtos, por meio de cromatografia liquida de alta resolução com espectrofotometria de massa, e identificar, confirmar e quantificar os compostos desconhecidos de potencial efeito à saúde. Os pesquisadores detectaram que o número de compostos nos aerossóis foi maior do que nos e-líquidos. Os pesquisadores concluem que existe a presença de substâncias inesperadas e potencialmente perigosas nos e-líquidos e aerossóis de cigarros eletrônicos, e que mais estudos são necessários para aumentar o número de compostos detectáveis e o estudo de suas características toxicológicas.

Além disso, o relatório de AIR apresenta resultados de outros estudos recentes avaliaram os efeitos da inalação de substâncias químicas do cigarro eletrônico por ratos e que acompanharam a exposição de ratos ao aerossol de cigarro eletrônico e à fumaça do cigarro convencional.

Com estes estudos citados, ilustra-se que o fato de DEF serem produzidos e comercializados de forma legal no mercado, por empresas formalmente estabelecidas, não agrega qualquer segurança aos usuários, pois a presença de substâncias tóxicas, das mais diversas, muitas com toxicidade e efeitos desconhecidos a curto, médio e longo prazos, faz desses produtos apenas mais uma fonte de risco, além dos já conhecidos oriundos dos produtos convencionais.

Conforme informado pela GGTAB, o risco de iniciação ao tabagismo por jovens que começam a utilizar cigarros eletrônicos é real e comprovado por diversas revisões sistemáticas da literatura. Além das revisões e evidências já apresentadas no Relatório AIR, outras evidências foram recebidas no âmbito da TPS e corroboram tais achados.

Nesse sentido, destaca-se a Revisão sistemática com metanálise que analisou o efeito de cigarros eletrônicos com e sem nicotina e a iniciação ao uso de produtos de tabaco em indivíduos menores de 20 anos. Os resultados encontrados

demonstram que indivíduos que já usaram cigarros eletrônicos apresentam cerca de 3 (três) vezes mais risco de se tornarem usuários eventuais de cigarros tradicionais e 2,5 vezes mais risco de se tornarem usuários correntes de cigarros convencionais. Entre os indivíduos que usavam cigarro eletrônico no início dos estudos, o risco de se já terem usado cigarro convencionais no acompanhamento foi de 2,63 vezes e de 1,88 vezes de se tornarem usuários atuais de cigarros convencionais.

Ainda, o estudo americano, com base na pesquisa longitudinal *Population Assessment of Tobacco and Health* (PATH), que acompanhou milhares de jovens e adultos jovens de 12 a 24 anos ao longo de 4 anos, para avaliar se o uso de produtos de tabaco poderia gerar iniciação ao uso diário de cigarros convencionais. Dentre as conclusões do estudo, foi observado que indivíduos não fumantes que fizeram uso de cigarros eletrônicos tiveram 3 vezes mais chance de se tornarem usuários diários de cigarros convencionais.

Quanto ao uso dual de cigarros eletrônicos, informações divulgadas no *Tobacco Atlas* 2022 indicam que evidências fortes sugerem que o uso de cigarros eletrônicos é muito comum, e que os ganhos para a saúde pública aparentam ser extremamente baixos ou não existentes.

A Universidade da Austrália publicou em 2022, uma revisão sistemática financiada pelo governo australiano, onde foram avaliadas evidências globais relativas aos cigarros eletrônicos e os desfechos na saúde. Alguns achados relativos ao uso de cigarros eletrônicos demonstraram a existência de evidências conclusivas de que o uso de cigarros eletrônicos causa E-cigarette or Vaping product use-Associated Lung Injury (EVALI) entre fumantes e não fumantes; que os cigarros eletrônicos podem causar queimaduras e outras injúrias, podendo ser severas e levar à morte; de que a exposição intencional ou acidental a líquidos contendo nicotina podem levar ao envenenamento, que pode ser severo e levar à morte, principalmente acometendo crianças de até 6 anos de idade; que o uso de cigarros eletrônicos pode resultar em toxicidade por nicotina; que o uso de cigarros eletrônicos aumenta o material particulado no ar, em ambientes fechados; de que o uso de cigarros eletrônicos pode levar a convulsões.

Além disso, a revisão sistemática australiana demonstrou a existência de fortes evidências de que pessoas que nunca fumaram e começam a usar cigarros eletrônicos tem em

média 3 vezes mais chances de iniciar o uso de cigarros convencionais, do que aqueles que não usam cigarro eletrônico; e de que não fumantes que usam cigarro eletrônico têm por volta de 3 vezes mais chances de se tornarem fumantes correntes de cigarros convencionais.

Também é relevante citar a Revisão Sistemática *da Cochrane, Electronic Cigarettes for Smoking Cessation*, que foi apresentada por algumas contribuições, com a intenção de justificar o uso dos produtos para cessação. Entretanto, a revisão não apresenta evidências conclusivas para este desfecho. De acordo com a análise de GGTBA, segundo os próprios autores há evidências moderadas de que os cigarros eletrônicos com nicotina aumentam os índices de cessação quando comparados aos sem nicotina e à terapia de reposição de nicotina. Os pesquisadores apontam que mais estudos são necessários e indicam como limitações a imprecisão das evidências diante do baixo número de estudos clínicos randomizados. Os pesquisadores também relatam que são necessárias mais evidências sobre os efeitos dos cigarros eletrônicos, pois o estudo mais longo da revisão tinha 2 anos, e para se avaliar os efeitos dos novos tipos de cigarros eletrônicos, que disponibilizam melhor a nicotina do que os mais antigos.

Também foi publicada revisão sistemática das evidências dos riscos dos cigarros eletrônicos para fumantes e não fumantes pelo *Scientific Committee on Health, Environmental and Emerging Risks (SCHEER)* da Comissão Européia, que encontrou as seguintes evidências fortes de que a nicotina dos e-líquidos causa dependência; de que os aditivos têm um papel
relevante na atratividade e iniciação ao uso de cigarros eletrônicos; e de que há riscos de envenenamento, queimaduras e explosões.

Também é relevante mencionar que no âmbito da TPS, a redução de danos foi abordada por várias contribuições favoráveis à regularização dos DEF no pais, por meio do envio de artigos e relatório, principalmente por empresas fabricantes, ONGs e associações representativas do setor regulado.

Conforme esclarecido pela área técnica, a redução de danos é um conceito usado há anos e se caracteriza na adoção de alternativas menos danosas para indivíduos que não conseguem cessar o uso de substâncias que causem dependência, por exemplo. Entretanto, tais benefícios advindos

de produtos menos danosos precisam ser cientificamente embasados, e adotados com práticas e controles que levem em conta, não apenas a proteção do indivíduo, mas também a proteção da população.

Contudo, após a análise pela área técnica, do material enviado, o estado da arte sobre a ausência de evidências que comprovem tal redução não se modificou. Isso pode ser percebido nos próprios países citados nas contribuições, que não autorizam a comercialização de nenhum tipo de DEF como produto com redução de dano/risco.

Necessário destacar que a questão primordial, que precede qualquer ação de controle em relação a como se daria o uso dos DEF para a redução de danos, é que não há evidências científicas de que esta redução de danos ocorrerá, e de acordo com a GGTAB, não há estudos que comprovem as alegações de uso destes produtos para esta finalidade. Não foram encontradas na literatura provas de que a redução de determinado percentual de exposição à certa substância se traduzirá na redução da chance de desenvolvimento de um ou outro tipo doença, como o câncer de pulmão, por exemplo. Faltam estudos de médio e longo prazo que comprovem tais alegações. Assim, sem que haja a comprovação inequívoca de que tais produtos gerem menos danos, não há sustentação técnica para que sejam autorizados.

Como exemplo, o próprio FDA, mencionado em várias contribuições, não aprovou nenhum dispositivo eletrônico para fumar como sendo de redução de danos, pois as empresas que pleitearam a autorização para comercialização não conseguiram comprovar tais alegações. Não conseguiram comprovar qual dano seria reduzido pelo consumo de seus produtos e em que proporção. Na mesma direção, países como EUA, Reino Unido, Canadá, Austrália,
Nova Zelândia e Espanha, também mencionados em várias contribuições, não autorizam a comercialização de DEF com a alegação de que são produtos com
redução de risco à saúde. Tais informações foram obtidas oficialmente pela Anvisa.

Outra questão recorrente foi a citação de que os cigarros eletrônicos seriam 95% mais seguros, ou menos danosos do que os cigarros convencionais. Como descrito no relatório de AIR, a evidência para esta afirmação, publicada por pesquisadores e reverberada pelo *Public Health England*, não era confiável, como demonstrado em editorial da revista Lancet.

Além disso, a revista descreveu o conflito de interesses dos pesquisadores envolvidos.

O relatório de AIR também destaca que o estudo *Invalidity of an Oft-Cited Estimate of the Relative Harms of Electronic Cigarettes* corrobora com o edital da revista Lancet, trazendo mais elementos que desmentem a alegação de que tais produtos sejam 95% ou qualquer outro percentual mais seguro do que os produtos tradicionais. O artigo destaca principalmente a diversidade de produtos existentes no mercado desde 2013 e os estudos que demonstram a toxicidade dos produtos; os milhares de aditivos e seus desconhecidos efeitos pulmonares; o aumento da dependência pelo uso dos sais de nicotina; a toxicidade celular; o efeito porta de entrada de jovens ao tabagismo, dentre outros.

Em relação à diversidade de produtos, consta do relatório de AIR que, até setembro de 2020 o FDA havia recebido mais de 58 (cinquenta e oito) mil pedidos de regularização de cigarros eletrônicos com nicotina e refis líquidos, e 18 (dezoito) meses depois, o número de pedidos de registro desses produtos passou a marca de 6 milhões, um número imenso de variedades de produtos, composições e riscos incalculáveis.

Já para os cigarros eletrônicos do tipo produtos de tabaco aquecido o número de pedidos foi de apenas 5 (cinco). Contudo, conforme informado pela GGTAB, apesar do número menor, tanto para os cigarros eletrônicos com refis líquidos, quanto para os produtos que aquecem o tabaco, não há evidências dos riscos à saúde, principalmente a médio e longo prazos. Portanto, a regularização de qualquer tipo de DEF não implicaria em nenhuma qualidade ou segurança para a sua utilização.

Aqui é relevante lembrar que o princípio da precaução foi utilizado pela Anvisa em 2009, por ocasião da publicação da RDC nº 46, pois se desconhecia tais produtos. Hoje são conhecidos: alguns riscos à saúde; a presença de substâncias tóxicas, algumas não presentes nos produtos tradicionais; a atratividade, principalmente para jovens e adultos jovens; a prevalência de uso em outros países pelos mais jovens; o efeito porta de entrada para o tabagismo; o uso dual; a não eficácia para a cessação e para a diminuição do consumo de produtos tradicionais; o perigo de retrocesso nas políticas de controle do tabagismo; a propaganda, promoção e marketing praticadas globalmente pela indústria do tabaco, em sua maior parte

direcionado aos mais jovens; a inexistência de evidências de que os DEF sejam uma alternativa de menor dano quando comparados aos demais produtos fumígenos e são desconhecidos (mundialmente) os efeitos à médio e longo prazos.

Nesta direção também cumpre informar que, na semana passada, dia 29 de junho, a Comunidade Europeia propôs normativa para banir os produtos de tabaco aquecido com flavorizantes, aditivos de aroma e sabor. Sobre a retirada desses produtos do mercado Europeu, da Comissária responsável pela Saúde e Segurança Alimentar da Comissão Europeia, senhora Stella Kyriakides, esclareceu:

> *"Ao retirar do mercado o tabaco aquecido aromatizado, damos mais um passo no sentido de concretizar a nossa visão no âmbito do Plano Europeu de Combate ao Cancro de criar uma "Geração Livre de Tabaco" com menos de 5% de a população que usa tabaco até 2040. Com nove em cada dez canceres de pulmão causados pelo tabaco, queremos tornar o tabagismo o menos atrativo possível para proteger a saúde dos nossos cidadãos e salvar vidas. Ações mais fortes para reduzir o consumo de tabaco, fiscalização mais rigorosa e acompanhar os novos desenvolvimentos para lidar com o fluxo interminável de novos produtos que entram no mercado – particularmente importante para proteger os jovens – é fundamental para isso. Prevenir sempre será melhor do que remediar." (Tradução nossa)*

Isso demonstra a preocupação do bloco econômico com o impacto destes produtos sobre a população, principalmente sobre os mais jovens. Segundo matéria publicada no jornal New York Times, houve um aumento de 2000% na venda destes produtos na Comunidade Europeia, apenas de 2018 a 2020.

Neste contexto, corroboro com o entendimento da área técnica que, de que não há sustentação técnica plausível para a regularização de qualquer tipo de DEF. Com tantos riscos envolvidos, autorizar tais produtos seria colocar em risco a saúde de dezenas de milhões de brasileiros e brasileiras.

O relatório de AIR, na análise das contribuições recebidas no âmbito da TPS, também contempla uma série de outros elementos, não detalhados neste voto, como por exemplo a possibilidade de recaída e a exposição passiva.

2.2.12. **Da Conclusão**

Considerado todas as evidências científicas obtidas e o panorama internacional, o Relatório de AIR conclui que o uso de DEF está relacionado a diversos riscos, quais sejam:

a) imensa variedade de equipamentos e e-líquidos, o que impossibilita que haja estudos para toda a variedade possível de customizações dos conteúdos destes produtos;

b) possibilidade de uso de drogas proscritas;

c) aumento do risco de iniciação de jovens e adolescentes ao tabagismo;

d) alto potencial de dependência;

e) uso dual;

f) toxicidade;

g) danos à saúde (pulmonares, cardiovasculares, neurológicos, dentre outros);

h) ausência de estudos de longo prazo;

i) possibilidade de impactos negativos nas políticas de controle do tabaco;

j) ineficácia para a cessação;

k) alta prevalência de uso em países que permitem tais produtos, em especial por crianças, adolescentes e adultos jovens;

l) risco de marketing e propaganda indevida destes produtos, como demonstrado em diversos outros países; e

m) ausência de estudos que comprovem que estes produtos causam redução de danos à saúde, tanto no aspecto individual, quanto coletivo.

Assim, para o enfrentamento do problema e alcance dos objetivos pretendidos, a GGTAB sugere a adoção da alternativa regulatória 2, mantendo-se a proibição da comercialização, importação, propaganda destes produtos no Brasil, aliada à adoção de medidas regulatórias não normativas.

2.3. **Das Considerações Finais**

Frente à todo o exposto, é notável o grande esforço da área no sentido de dotar o processo regulatório de uma análise proporcional à complexidade do problema regulatório, o que se consubstancia no levantamento bibliográfico e de evidências tecnocientíficas, na discussão do tema junto à sociedade em momentos de participação social, na captação de informações quanto a soluções adotadas em outros países, além da própria materialização, na forma do Relatório de AIR analisado, de todo o processo de reflexão na busca pela alternativa regulatória mais adequada ao enfrentamento do problema regulatório.

Por este motivo, deixo registrado o meu reconhecimento ao trabalho de excelente qualidade realizado pela equipe técnica da GGTAB, bem como por todo o apoio e assessoramento realizado pela ASREG ao longo desses anos, de forma que hoje o processo encontra-se maduro o suficiente para tomada de decisão dessa Diretoria Colegiada.

Por fim, manifesto minha satisfação de fazer parte desse momento, e pela oportunidade de deixar minha contribuição em tema de tamanha relevância para saúde pública do nosso país, reafirmando meu compromisso com a qualidade e isenção técnica das decisões desta Agência.

3. Voto

Por todo o exposto, entendo que a alternativa sugerida de manutenção da proibição da comercialização, importação, propaganda dos DEF, complementada pela adoção de medidas regulatórias não normativas, é adequada ao enfrentamento do problema regulatório identificado e, portanto, **VOTO pela APROVAÇÃO do Relatório de Análise de Impacto Regulatório (AIR) sobre Dispositivos Eletrônicos para Fumar (DEF), conforme previsto no inciso I do artigo 33 da OS n 96, de 2021.**

Ato contínuo, para o prosseguimento da matéria, e conforme fluxo regulatório previsto no paragrafo 3 do artigo 33 da OS n 96, de 2021, recomendo que seja imediatamente sorteado um Diretor Relator para condução das próximas etapas do processo regulatório, de forma que a proposta de Consulta Pública de norma para revisão da RDC 46, de 2009, seja, o mais breve possível, submetida à deliberação desta Diretoria Colegiada, em vista da grande relevância do tema para a saúde

pública.

Este é o Voto que submeto à decisão por esta Diretoria Colegiada.

Documento assinado eletronicamente por **Cristiane Rose Jourdan Gomes**, **Diretor**, em 06/07/2022, às 17:48, conforme horário oficial de Brasília, com fundamento no § 3º do art. 4º do Decreto nº 10.543, de 13 de novembro de 2020 http://www.planalto.gov.br/ccivil_03/_ato2019-2022/2020/decreto/D10543.htm.

A autenticidade deste documento pode ser conferida no site https://sei.anvisa.gov.br/autenticidade, informando o código verificador **1957796** e o código CRC **BAF0885E**.

Referência: Processo nº 25351.911221/2019-74

SEI nº 1957796

MEMORIAIS PHILIP MORRIS BRASIL

Ref. Processo administrativo nº 25351.911221/2019-74

Em relação à votação do Relatório Final de AIR dos Dispositivos Eletrônicos para Fumar (DEFs), previsto para votação no próximo dia 06/07, reiteramos a necessidade de saneamento dos seguintes vícios, que comprometem a higidez do processo, previamente à deliberação do Relatório:

I – Vícios Irreconciliáveis e não observância das Boas Práticas Regulatórias

Identificamos no Relatório Parcial, que originou o documento ora posto em deliberação, inúmeras desconformidades com as Leis de Liberdade Econômica e das Agências Reguladoras, os regramentos de boas práticas da Anvisa e, em especial, o Decreto 10.411/2020 cujos principais descumprimentos destacamos:

1. Erro na delimitação do problema regulatório ao desconsiderar a existência de um mercado regulado de produtos fumígenos e o crescimento do mercado ilegal de DEFs (art. 6º, II);
2. Ausência de análise dos impactos da decisão sobre relevantes agentes afetados (art. 6º, III);
3. Alegada incompatibilidade da regulamentação com a política de controle ao tabaco, sem considerar que a política já se baseia na regulamentação e comercialização de produtos fumígenos (art. 6º, IV);
4. Ausência de avaliação de medidas não normativas junto a todas as opções propostas (art. 6º, VI);
5. Descarte de alternativas previamente à etapa de análise de impacto (art. 6º, VII);
6. Ausência de efetiva comparação entre as opções em análise, com o levantamento de externalidades positivas e negativas associadas a cada uma delas e posterior sopesamento (art. 6º, X e XI); e
7. Análise de produtos distintos sem sua devida diferenciação (art 7º).

II – Erro na Diferenciação dos Produtos (Tabaco Aquecido x Cigarros Eletrônicos)

O Relatório Parcial trata produtos diferentes de maneira igual, embora a categoria de DEFs compreenda produtos distintos tanto com relação as suas características, como aos riscos que lhe são inerentes.

Notadamente, os principais produtos que compõem os DEFs são o tabaco aquecido e o cigarro eletrônico. Enquanto o tabaco aquecido consiste no aquecimento de um bastão de tabaco antes do ponto de combustão, o cigarro eletrônico vaporiza um líquido que pode conter sais de nicotina e essências, muitas delas apelativas. O tabaco aquecido é um produto de tabaco voltado para adultos fumantes, com cheiro e gosto de tabaco, um perfil de risco definido e que não permite a customização de seu conteúdo nem manipulação na sua forma de utilização. O modelo da PMB teve reconhecido pelo FDA uma redução de toxicidade em comparação ao cigarro por liberar, na média, 90 a 95% menos constituintes nocivos ou potencialmente nocivos.

III – Vácuo de Análise

A análise de risco conduzida no Relatório Parcial buscou averiguar se os DEFs causam algum risco à saúde, contudo, não o fez adotando parâmetros de comparação em relação aos produtos fumígenos já comercializados no Brasil. Como resultado, concluiu-se pela proibição dos DEFs por não serem produtos inócuos, quando a análise correta seria compreender eventuais riscos incrementais dos DEFs em relação aos cigarros tradicionais (toxicidade, iniciação, aumento do uso e etc.), se e na medida em que houver.

IV – Ausência de Realização de Efetiva Análise de Impacto

Além de descartar sem análise uma alternativa viável e adotada por vários países de tradição em vigilância sanitária equiparável à do Brasil (permitir e regulamentar os DEFs), o Relatório Pacial também deixa de comparar de maneira isenta as duas alternativas restantes (manter a norma atual ou recrudescê-la), listando apenas vantagens associadas à alternativa recomendada (recrudescer) e desvantagens à outra (manter a norma atual). Em outras palavras, o Relatório de AIR não faz uma efetiva AIR.

Agência Nacional de Vigilância Sanitária
Presencial
UNIAP
Recebido em: 05/07/2022
202207050015PR
Responsável:
Carta Memoriais Philip Morris Brasil (1957849) SEI

VOTO Nº 147/2022/SEI/DIRE2/ANVISA

Processo nº 25351.911221/2019-74

Analisa o Relatório de Avaliação de Impacto Regulatório dos Dispositivos Eletrônicos para Fumar – DEF.

Área responsável: GGTAB/DIRE 3

Agenda Regulatória 2021-2023: Projeto 16.4 Regularização de produtos fumígenos.

Relator: Meiruze Sousa Freitas

1. Relatório

Trata-se de avaliação do Relatório de Avaliação de Impacto Regulatório dos Dispositivos Eletrônicos para Fumar – DEFs, pautado nesta 10ª Reunião Extraordinária Pública da Diretoria Colegiada – RExtra 10/2022, na data de 6 de julho de 2022.

O processo em pauta para avaliação da Resolução da Diretoria Colegiada – RDC nº 46/2009, que proíbe a comercialização, a importação e a propaganda de quaisquer dispositivos eletrônicos para fumar, conhecidos como cigarro eletrônico, foi iniciado em junho de 2019. Ainda em 2019, apesar do tempo transcorrido desde a publicação da norma em 2009, ainda existiam lacunas e incertezas referente ao risco associado a estes produtos e a eventual benefício associado a eles.

Àquela época, associado ao contexto de mercado e ao cenário internacional, algumas empresas apresentaram interesse em registrar tais produtos, com a alegação inicial de queseriam umaalternativaao hábito de fumar; como produtoscom um potencial de causar menor risco à saúde, e como possível

instrumento para otratamento da dependência ao tabaco. Nesse contexto, autoridades sanitárias de diferentes partes do mundo se voltaram a avaliar os produtos, estudos e a observarem atentamente as experiências dos diferentes países com as abordagens adotadas por cada um deles.

Importante ressaltar que anteriormente à abertura deste processo ora em análise, foi realizado em 11 de abril de 2018 nesta Agência, reunião na forma de painel para discussão sobre os DEFs que contou com a participação de entidades como a Organização Pan-Americana da Saúde (Opas), Instituto Nacional de Câncer (Inca), Associação Médica Brasileira (AMB), Secretariado da Convenção Quadro para Controle do Tabaco da Organização Mundial da Saúde(OMS), representantes da sociedade civil e da comunidade acadêmica.

Foram deliberadas duas audiências públicas sobre DEF´s, em Reunião Ordinária Pública–ROP15/2019, realizada no dia 18/06/2019, que ocorreram respectivamente em 08 de agosto de 2019 (Brasília) e em 27 de agosto de 2019 (Rio de janeiro).

Em maio de 2020, foi iniciada a contratação de revisão sistemática e pareceres independentes pela (Organização Pan-Americana - OPAS , Universidade de São Paulo -USP, Universidade da Califórnia em São Francisco - UCSF/EUA, Centro de Estudos sobre Tabaco e Saúde - CETAB/ENSP/Fiocruz, Universidade Johns Hopkins – JHU/EUA e Centros de Controle e Prevenção de Doenças CDC/EUA). As contratações foram realizadas até abril de 2021.

Em 09 de junho de 2020, foi concluído denominado pela GGTAB como relatório final com análise das evidências, referente as audiências públicas realizadas, objeto de Termo de Execução Descentralizadanº 005/2016 (TED-Fiocruz), com a FIOCRUZ/ Brasília.

Em julho de 2021, foi apresentada à DIRE 3, a primeira versão do Relatório de Avaliação de Impacto Regulatório para os DEFs (SEI 1535993).

Em agosto de 2021, a pedido da Terceira Diretoria (DIRE 3), a unidade organizacional responsável pela promoção de ações de melhoria regulatória, denominada à época como Gerência de Análise de Impacto Regulatório (GEAIR/GGREG), apresentou relatório de Análise de Coerência e Conformidade do Relatório de Análise de Impacto Regulatório sobre os Dispositivos

Eletrônicos para Fumar (DEF) (SEI 1582172).

Como resultado da Análise de Coerência e Conformidade realizada pela GEAIR/GGREG, a GGTAB emitiu em novembro de 2021 a NOTA TÉCNICA Nº 53/2021/SEI/GGTAB/DIRE3/ANVISA (SEI 1676132), onde informou pontualmente quais as recomendações foram acatadas, quais não foram acatadas e quais foram parcialmente acatadas.

Do ponto de vista, da avaliação quanto ao cumprimento das boas práticas regulatórias e da adequabilidade do AIR, faço uma observação que mesmo diante da densidade e complexidade do tema em debate, não houve novo parecer emitido pela Assessoria de Melhoria da Qualidade Regulatória (ASREG).

Posteriormente à emissão da NOTA TÉCNICA Nº 53/2021/SEI/GGTAB/DIRE3/ANVISA, foi encaminhada versão preliminar do relatório AIR, ainda em novembro de 2021 para a DIRE 3, com a recomendação de que o referido relatório fosse submetido à etapa de Tomada Pública de Subsídios (TPS),para o conhecimento de todos os atores envolvidos e manifestações quanto ao seu conteúdo, inclusive com o envio de novas evidências.

Após quatro meses, em março de 2022, a DIRE 3, por meio do DESPACHO Nº 348/2022/SEI/DIRE3/ANVISA, encaminhou a ASREG, questionamentos quanto à competência de aprovação para a realização do TPS, assim como por meio do Memorando nº 8/2022/SEI/DIRE3/ANVISA (SEI 1806677), encaminhou à Procuradoria Federal junto à ANVISA, para avaliação da incongruência acerca da competência para aprovação do instrumento TPS existente entre a Portaria nº 162, de 12 de março de 2021 e o regimento interno da ANVISA pela RDC nº 585, de 10 de dezembro de 2021.

A Procuradoria Federal junto à Anvisa se posicionou por meio doPARECER n. 00067/2022/CCONS/PFANVISA/PGF/AGU, e do DESPACHO n. 00244/2022/GAB/PFANVISA/PGF/AGU (1830876), informando que não havia óbice jurídico-legal na delegação de competência realizada pelaDiretoria Colegiada de acordo com a Portaria nº 162/ GADIP/ANVISA, de 2021, entendendo-se assim que a TPS poderia ser aprovada pelo Diretor Supervisor da unidade organizacional responsável.

Ainda em 16 de março de 2022, foi encaminhada

pela GGTAB, por meio do DESPACHO Nº 51/2022/SEI/GGTAB/DIRE3/ANVISA e da NOTA TÉCNICA Nº 8/2022/SEI/GGTAB/DIRE3/ANVISA, versão final do Relatório Parcial de AIR dos DEFs (SEI 1813386), novamente com a sugestão técnica de que o Relatório Parcial de AIR fosse submetido à etapa de Tomada Pública de Subsídios (TPS).

Finalmente em 31 de março de 2022 a Terceira Diretoria, por meio do DESPACHO Nº 465/2022/SEI/DIRE3/ANVISA, se manifesta pela Aprovação quanta a realização TPS do Relatório Parcial de AIR relativo aos DEF.

Em 5 de abril de 2022, foi publicado o EDITAL DE CHAMAMENTO Nº 7 para coletar contribuições ao documento Relatório Parcial de Análise de Impacto Regulatório (AIR) referente ao processo regulatórioque trata do tema Dispositivos Eletrônicos para Fumar -RDC nº 46/2009, com o prazo de trinta (30) dias, para envio de informações pelos interessados (aberta a toda sociedade, englobando cidadãos, profissionais de saúde, associações e entidades representativas do setor regulado, organizações não governamentais, organismos internacionais, conselhos, institutos, representantes da comunidade científica e outros órgãos de governo).

Após pedidos de dilação de prazo por entidade vinculada às indústrias de tabaco e empresa processadora de Tabaco, em 03 de maio de 2022, a Terceira Diretoria, por meio do DESPACHO Nº 627/2022/SEI/DIRE3/ANVISA, se manifestou pela prorrogação de prazo para contribuições. Dessa forma, foi publicado o Edital de chamamento nº 10, em 05 de maio de 2022, estendendo por mais 30 dias, totalizando um prazo de sessenta (60) dias para apresentação das contribuições e informações pelos interessados que se encerrou em 10 de junho de 2022.

Antes de termos as contribuições e a conclusão com apresentação do relatório da Tomada Pública de Subsídios (TPS) inserido no processo, assim como, antes da deliberação pela DICOL acerca do Relatório de Análise de Impacto Regulatório (AIR), o mesmo foi pautado na Reunião Ordinária Pública ROP 11/2022 que ocorreria em 22/06/2022, como o item 2.3.3 referente Proposta deConsulta Públicapara Resolução de Diretoria Colegiada que dispõe sobre a proibição da comercialização, da importação e da propaganda de dispositivos eletrônicos para fumar. (destaque abaixo)

2.3.3

Diretora Relatora: Cristiane Rose Jourdan Gomes
Processo: 25351.911221/2019-74
Assunto:Proposta de Consulta Pública para Resolução deDiretoria Colegiadaque dispõe sobre a proibição da comercialização, da importação e da propaganda de dispositivos eletrônicos para fumar.
Área: GGTAB/DIRE3
Agenda Regulatória 2021-2023:Projeto 16.4 Regularização de produtos fumígenos.

O item foi posteriormente retirado de pauta, por meio do DESPACHO Nº 856/2022/SEI/DIRE3/ANVISA (SEI 1934078), constante do processo 25351.905493/2022-31.

Em 28 de junho de 2022 a GGTAB encaminha por meio do DESPACHO Nº 170/2022/SEI/GGTAB/DIRE3/ANVISA (SEI 1946028) o Relatório de Análise de Impacto Regulatório (AIR) dos Dispositivos Eletrônicos para Fumar (DEF) (SEI 1946136), concluído após orecebimento das contribuições por meioda Tomada Pública de Subsídiosnº 06/2022, finalizadaem 10/06/2022.

E, por fim, em 01 de julho de 2022, a GGTAB por meio do DESPACHO Nº 186/2022/SEI/GGTAB/DIRE3/ANVISA (SEI 1952593), encaminha o Relatório da Tomada Pública de Subsídios - TPS nº 06/2022 (SEI 1952605).

2. **Análise**

Observa-se que grande esforço foi realizado pela Gerência Geral de Tabacos- GGTAB ao longo dos últimos anos para estudar e absorver informações e experiências relacionadas aos dispositivos eletrônicos para fumar. Nessa discussão regulatória sobre o tema de DEFs, foram realizadas coletas de evidências;contratação de pareceres externos;condução de mecanismos de participação social;consultas nacionais e internacionais;entre outras ações, que ocorreram com o intuito de subsidiar o Relatório de AIR de DEFs.

Importante destacar aqui os principais dispositivos eletrônicos para fumar em discussão: cigarros eletrônicos com nicotina (ENDS- - Electronic Nicotine Delivery Systems), cigarros eletrônicos sem nicotina (ENNDS-- Electronic Non-Nicotine Delivery Systems) e produtos de tabaco aquecido (HTP- heated *tobacco* product), além de produtos com refil líquido (e-líquidos). Em diversos momentos, com base nas informações,

características dos produtos, dados e estudos disponíveis, esta Segunda Diretoria teria tentado identificar se seria possível e positivo adotar abordagem regulatória distinta entre cada um deles, considerando suas características e uma possível relação benefícios x riscos.

Dada a complexidade da discussão relativas aos DEFs, são muitos os aspectos relevantes que merecem ser discutidos em profundidade. A AIR conduzida pela GGTAB trouxe luz à questão ao lançar mão de diferentes mecanismos que possibilitaram aprofundar a avaliação dos estudos e experiências atualmente disponíveis. É reconhecendo o contexto de complexidade, que opto por destacar alguns desses aspectos.

Oportuno se tornar dizer que o AIR apresentado ressalta o relatório da Organização Mundial da Saúde (OMS) publicado em 2021 onde se destaca a grande variedade de produtos e a dificuldade de realização de mensuração de riscos diante disso. Além de apontar que a variedade de ENDS e ENNDS torna impossível a avaliação de riscos à saúde para este grupo de produtos. Quanto aos HTP, o documento aponta a limitação de dados oferecidos e que nenhum dos métodos desenvolvidos estão prontos para suportar positivamente a atuação regulatória nesse momento.

Considerando que estamos temporalmente em condições privilegiadas para participar do presente debate uma vez que temos a oportunidade de nos beneficiar observando e aprendendo com as distintas experiências internacionais, destaco resumidamente alguns aspectos frente à alegação de que os DEFs poderiam ter papel significativo no processo de diminuir ou acabar com a dependência do cigarro tradicional.

O Japão foi o primeiro país onde houve a comercialização de produtos de tabaco aquecido (HTP). Estudo publicado em 2021, avaliou os riscos de uso de HTP e a recaída/iniciação ao uso de cigarros combustíveis após 1 ano de acompanhamento, por ex-fumantes e não fumantes Japoneses. Trata-se de um estudo de coorte, com ondas realizadas em 2019 e 2020 e com 76,6% de respostas no follow-up, que concluiu que há relação significativa entre o uso de produtos de tabaco aquecido e a recaída ou iniciação ao uso de cigarros combustíveis, após um ano. [1] Um segundo estudo também realizado no Japão relata que 72% de usuários de produtos de tabaco aquecido/cigarros eletrônicos também utilizam cigarros combustíveis de forma concomitante. O estudo também aponta que não há evidências de que produtos de tabaco aquecido, como o iQOS, desempenham papel na cessação.[2] *Tabuchi et al., "Heat-Not-Burn Tobacco Product Use in*

Japan"

Na Coreia, após um ano do início da comercialização dos produtos de tabaco aquecido, uma pesquisa com adolescentes sul-coreanos de 12 a 18 anos, com representatividade nacional, demonstrou que 2,8% já haviam usado produtos de tabaco aquecido. Destes, 75,5% eram usuários de cigarros convencionais, 45.6% usuários de cigarros eletrônicos e 40,3% usavam de forma concorrente cigarros convencionais e eletrônicos. O estudo demonstra que 3,7% dos adolescentes que já usaram HTP nunca utilizaram cigarros convencionais ou eletrônicos.[3]

Um segundo estudo também realizado com Sul-coreanos de 13 a 18 anos demonstrou que, daqueles que já usaram produtos de tabaco aquecido, 81,3% eram usuários triplos: cigarros convencionais, eletrônicos e produtos de tabaco aquecido.[4]

Faço ainda especial referência ao contexto dos custos do tabagismo e, para tanto, cito estudo realizado pela Fundação Oswaldo Cruz (Fiocruz) e pelo Instituto de Efetividade Clínica e Sanitária da Argentina (IECS), que mensurou os custos diretos e indiretos causados pelo tabagismo e a sua comparação com os impostos pagos pelos fabricantes de produtos de tabaco. Em resumo, o resultado do estudo indicou que o custo total do tabagismo passaria dos 125 bilhões de reais por ano, enquanto a a arrecadação de impostos pela venda de produtos de tabaco em 2015 foi de aproximadamente 13 bilhões de reais, muito aquém do montante gasto como resultado do consumo destes produtos no país. Tais dados são de grande relevância especialmente para o nosso País que, por direito previsto na Constituição Federal:

> *Art. 196. A saúde é direito de todos e dever do Estado, garantido mediante políticas sociais e econômicas que visem à redução do risco de doença e de outros agravos e ao acesso universal e igualitário às ações e serviços para sua promoção, proteção e recuperação.*

Dessa forma, o argumento de que a regulamentação e regularização dos DEFs aumentaria a arrecadação nacional, possibilitando a adoção de políticas públicas de interesse perde força uma vez que a regulamentação e a regularização desses produtos implicariam em aumento de oferta com o indicativo de aumento de consumo desses produtos, ocasionando invariavelmente aumento dos gastos públicos com

saúde no montante aproximado de 10 vezes o valor arrecadado.

Outro dado importante apontado pelo relatório foi quanto à prevalência do tabagismo no Brasil. Os valores mensurados pelo Vigitel (Sistema de Vigilância de Fatores de Risco e Proteção para Doenças Crônicas por Inquérito Telefônico) confirmam a tendência de queda na prevalência do tabagismo até o momento. Quanto a prevalência dos DEFs no Brasil, apesar de que em alguns nichos a sensação possa ser de que os DEFs são facilmente encontrados e estão acessíveis a qualquer cidadão brasileiro, ainda que não sejam produtos de comercialização permitida, os dados indicam que o seu uso se mantém relativamente baixo no País, em torno de 1% nas capitais pesquisadas e a uma prevalência de uso atual de cigarros eletrônicos de 2,8%. Esses dados desmontam a percepção de alto uso/consumo pela população brasileira, especialmente comparada com a realidade dos demais países.

O relatório apontou que a secretaria-executiva da Comissão Nacional para Implementação da Convenção-Quadro para o Controle do Tabaco e de seus Protocolos (CONICQ), em audiência pública realizada em 2019, apresentou argumentos que contrapõem as alegações de que a proibição impacta de forma significativa no modo de vida dos produtores de tabaco, considerando que os dados mostram que a maior parte da produção de tabaco é exportada, assim como os DEFs, em sua proposta, utilizam menos tabaco em suas etapas produtivas.

Importante pontuar ainda que foi observado no AIR a manifestação do Instituto Nacional de Câncer José Alencar Gomes da Silva (INCA) (órgão do Ministério da Saúde (MS) responsável pelo Programa Nacional de Controle do Tabagismo - PNCT), por meio de alerta, com destaque para os riscos dos DEF que funcionam à base de tabaco aquecido e o apoio à manutenção da RDC nº 46/2009 e ao avanço nas medidas de controle do tabaco, porém não consta, manifestação específica do Ministério da Saúde sobre o tema.

Quanto à ótica de redução de risco /danos, foi trazida pelo relatório AIR, que não há comprovação científica de que os DEF apresentem menos riscos à saúde do que os produtos convencionais de tabaco e nem que causem menos danos à saúde. Sobre o risco populacional à partir dos estudos se concluiu que os cigarros eletrônicos representam mais riscos do que benefícios populacionais, com um peso desfavorável do ponto de vista da saúde pública.

Porém, com relação à percepção dos riscos, o estudo qualitativo apresentado apontou em seus resultados preliminares,

a falsa percepção de segurança destes produtos; a atratividade pelos aditivos de aroma e sabor; a curiosidade e interesse pela tecnologia destes produtos; o início do uso com a intenção de parar de fumar e a descrição de uso dual; o início da utilização dos produtos antes dos 18 anos. Esses resultados preliminares reforçam achados críticos sob o ponto de vista de saúde pública.

Sobre os danos à saúde, foi apontado no relatório que os estudos comprovam a emissão de substâncias tóxicas pelos DEF e os efeitos nocivos à saúde.

Outro ponto importante a ser considerado no relatório apresentado são os estudos realizados em vários países em função da ocorrência da Pandemia, tendo vista todo o comprometimento pulmonar relativo a doença da COVID-19, nesse sentido os resultados apontaram que o uso de cigarros eletrônicos e o uso dual destes produtos e de cigarros convencionais são fatores de risco também para a COVID-19. Aliado a isso, os estudos também abordaram os riscos de agravamento e transmissão do vírus em função do compartilhamento desses dispositivos e seu uso em grupo.

Com relação a Cessação do uso de nicotina as evidências apontadas pelo relatório não determinam que os DEFs são úteis ou indicados como instrumentos para a cessação do tabagismo. É importante considerar sempre que a cessação é o melhor caminho e o desfecho mais apropriado a nível de saúde pública. Ressalta-se que no Sistema único de Saúde há incorporação de terapias para o combate ao tabagismo, inclusive, a medicamentosa e os DEF’s não são apontados como uma estratégia mais adequada para o uso nos pacientes que desejam e precisam parar de fumar.

Nesse contexto, ainda restam incertezas relativas ao uso e aos benefícios atribuídos a esses dispositivos.

É importante considerar que, em país que já apresenta baixa prevalência de tabagismo como o Brasil, o uso de DEFs na hipótese de cessação como método para parar de fumar, pode não ser significativo para reduzir as doenças e mortalidade atribuídas ao tabaco.

Até aqui, não há evidências suficientes para concluir que os DEF’s são menos prejudiciais do que os cigarros convencionais. Na verdade, existem preocupações de que, embora alguns dispositivos possam expor os usuários a níveis mais baixos de algumas substâncias tóxicas do que os cigarros convencionais, eles também podem expor os usuários a níveis mais altos de outras substâncias tóxicas.

Nesta esteira, também não foi encontrado evidências

disponíveis para indicar se o uso de HTP está associado com quaisquer resultados clínicos a longo prazo, assim se há efeitos benefícios à saúde a longo prazo, esses ainda são desconhecidos.

Segundo publicado em 24 de maio de 2022 pela OMS, a epidemia do tabagismo é uma das maiores ameaças à saúde pública que o mundo já enfrentou, matando mais de 8 milhões de pessoas por ano, incluindo cerca de 1,2 milhão de mortes por exposição ao fumo passivo.

No momento, todas as formas de tabaco são prejudiciais e não há nível seguro de exposição ao tabaco. Os produtos de tabaco também incluem tabaco para narguilé, vários produtos de tabaco sem fumaça, charutos, cigarrilhas, tabaco de enrolar, tabaco para cachimbo, bidis e kreteks. https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/tobacco

Também considerando o contexto de saúde pública no Brasil, a manutenção do quadro atual de proibição contribui para que a medida regulatória mantenha como uma barreira ao acesso e uso destes produtos, e consequentemente interfere nos custos ao sistema de saúde, já que se evita um aumento de gastos com tratamento, na necessidade de elaboração de protocolos ainda não bem estabelecidos pela ciência para o tratamento da dependência aos sais de nicotina, reestruturação de serviços de apoio à cessação, capacitação de profissionais, dentre outros.

Assim, considerando o apelo que os DEF’s exercem, principalmente entre os mais jovens, podendo ser um fator que leva à iniciação muito precoce do uso do produto, prevenir a disponibilização desses produtos e a iniciação de novos produtos tem o condão de proteger a saúde da população, considerando que o tabagismo é reconhecido como doença crônica causada pela dependência à nicotina, substância esta, que está presente nos DEFs e nos demais produtos de tabaco.

3. **Voto**

Reconhecendo de que é preciso seguir acompanhando os estudos disponíveis, bem como as experiências internacionais, me posiciono pela Aprovação do AIR considerando que não se tem evidências que indiquem ausência de riscos ou mesmo redução de danos e, portanto, ainda não se tem condições de delimitar com clareza os riscos e agravos inerentes a cada tipo de dispositivos eletrônicos para fumar.

Ainda que regulamentar a matéria seja uma competência da Anvisa, o controle dos DEF’S e as suas ações

ultrapassam os limites da atuação da Anvisa, precisa de um envolvimento multisetorial, incluindo o Congresso Nacional, Ministério da Justiça, Educação, Cidadania, Saúde, ANS e tantas outros órgãos envolvidos com o tema, bem como a comunidade científica e a sociedade;

Assim, dada a complexidade do tema, adiciono ao meu voto as seguintes recomendações:

- Que seja mantido na pauta o acompanhamento internacional da questão e aprimorada a regulamentação sempre que novas evidências científicas estiverem disponíveis;

- A partir das informações obtidas por meio deste AIR, oficiar o Ministério da Saúde indicando a necessidade de promover ações educativas de conscientização com foco especial no público jovem e adolescente e divulgação dos riscos sobre os DEF's;

- Oficiar o Ministério da Justiça e Órgãos como a Receita Federal, Polícias Federal e Rodoviária Federal dentre outros, com vistas ao incremento da fiscalização desses produtos e consequentemente redução na circulação e disponibilidade dos DEF's;

- Na esteira do aprimoramento normativo, considerar a pertinência de incluir nas discussões o dispositivo para fumar Narguilé (ou water pipe ou shisha).

Sendo este o meu voto que submeto a esta Diretoria Colegiada.

Documento assinado eletronicamente por **Meiruze Sousa Freitas**, **Diretor(a)-Presidente Substituto(a)**, em 06/07/2022, às 15:42, conforme horário oficial de Brasília, com fundamento no § 3º do art. 4º do Decreto nº 10.543, de 13 de novembro de 2020 http://www.planalto.gov.br/ccivil_03/_ato2019-2022/2020/decreto/D10543.htm.

A autenticidade deste documento pode ser conferida no site https://sei.anvisa.gov.br/autenticidade, informando o código verificador **1957932** e o código CRC **AD9412AB**.

ANVISA
Agência Nacional de Vigilância Sanitária

VOTO Nº 106/2022/SEI/DIRE5/ANVISA

Processo nº 25351.911221/2019-74

Relatório de Análise de Impacto Regulatório (AIR) sobre Dispositivos Eletrônicos para Fumar (DEF).

Área responsável: Gerência-Geral de Registro e Fiscalização de Produtos Fumígenos Derivados ou Não do Tabaco - GGTAB
Agenda Regulatória: Projeto nº 16.4 Regularização de produtos fumígenos.
Relatora: Cristiane Rose Jourdan Gomes

1. RELATÓRIO E ANÁLISE

Inicio o meu voto, percorrendo o breve histórico das inciativas voltadas ao controle de tabaco no Brasil.

No Brasil, a reação mais articulada para promover a prevenção e a cessação do tabagismo começou na década de 1960, quando foram divulgadas pesquisas realizadas nos Estados Unidos e na Inglaterra. Tisiologistas brasileiros (médicos que estudam a tuberculose) foram os primeiros a se organizar em oposição ao tabaco.

Entre 1960 e 1970, vários projetos de lei refletiram a preocupação com os prejuízos à saúde causados pelo cigarro, que teve seu consumo aumentado consideravelmente no País: das 56,40 bilhões de unidades vendidas em 1965, saltou-se para 137,20 bilhões em 1979.

No início dos anos 1970, Moacyr Santos Silva, então diretor da Divisão Nacional do Câncer (Ministério da Saúde), publicou o livreto “Fumo e Saúde” para divulgar a relação entre tabagismo e câncer.

Em março de 1979, foi lançada a Carta de Salvador, documento de conclusão de um seminário sobre Tabagismo, organizado pelo Instituto Brasileiro para Investigação do Tórax, redigido por importantes nomes da tisiologia e da luta antitabagista no Brasil. Meses depois, estes médicos, por meio da Associação Médica Brasileira, oficializaram o Programa Nacional Contra o Fumo, com a contribuição de diversas instituições médicas. No final da década de 1970, também começaram a ser realizados os primeiros estudos brasileiros que demonstraram o aumento de doenças relacionadas ao tabaco.

Entre 1970 e 1986, a venda de cigarros no Brasil cresceu 132%; no mesmo período, o consumo do produto passou de 780 unidades por habitante para mais de 1.200 unidades; e os 25 milhões de fumantes existentes em meados de 1970 passaram a 33 milhões dez anos depois. Em 1987, o Ministério da Saúde estimou entre 80 mil e 100 mil o número de mortes prematuras decorrentes do tabagismo.

No Brasil, desde o final da década de 80, o Ministério da Saúde, por meio do INCA, coordena ações para o enfrentamento e controle do tabagismo no país. Tais ações fazem parte do Programa Nacional de Controle do Tabagismo que reúne também atividade para a implementação da CQCT no Brasil.

O Programa Nacional de Controle do Tabagismo (PNCT), que é coordenado pelo INCA e articulado com Coordenações estaduais e municipais, tem como objetivos a redução da prevalência de fumantes; a prevenção da iniciação ao tabagismo, principalmente por crianças, adolescentes e jovens; a promoção da cessação e a proteção contra a fumaça ambiental do tabaco. Com relação à cessação e tratamento, o PNCT articula uma rede de apoio ao tratamento do tabagismo, assim como campanhas educativas, programas dirigidos às escolas, treinamentos, dentre outras atividades.

Em julho de 1996 foi aprovada a Lei nº 9.294, que fez restrições à propaganda de cigarros e proibiu o uso de fumo em recintos coletivos, exceto em locais destinados a esse fim (os "fumódromos"). A propaganda de cigarros na televisão e no rádio ficou restrita ao horário das 21h às 6h, e mensagens de advertência divulgando os malefícios do produto passaram a ser divulgadas em cartazes, revistas, jornais e nos maços - Decreto 2.018/1996 - Restrições ao uso e à propaganda de produtos fumígeros.

Em dezembro de 2000, a Lei nº 10.167 estabeleceu novas regras para a propaganda de cigarros, permitida exclusivamente no interior dos locais de venda, por meio de cartazes. Os anúncios não poderiam mais associar o cigarro a práticas esportivas nem contar com participação de crianças e adolescentes. A lei também instituiu a proibição de propaganda na internet e merchandising em estádios, pistas, palcos ou locais similares, assim como a distribuição de amostras ou brindes e a comercialização de produtos fumígenos em estabelecimentos de ensino e de saúde.

A Convenção-Quadro para o Controle do Tabaco (CQCT) é o primeiro tratado internacional de saúde pública da história e visa a conter a epidemia do tabagismo em todo o mundo. O Brasil coordenou seu processo de elaboração entre 1999 e 2003. Com a ratificação desse tratado pelo País, em 2005, o cumprimento de suas medidas e diretrizes tornou-se obrigação legal do governo brasileiro.

Assim, nas últimas décadas, uma série de leis para o controle do tabaco foi aprovada no Brasil. Esses avanços legais criaram regras para o consumo de cigarros, com objetivo de prevenir o tabagismo e as doenças causadas pelo produto, assim como evitar a morte prematura. O Brasil tornou-se referência. Vidas foram salvas. Milhares.

A Anvisa é pioneira no mundo neste tipo de regulação, em observância a sua lei de criação, e sempre esteve em sintonia com a ampla mobilização da sociedade brasileira, das autoridades de saúde, dos profissionais de saúde, no combate ao tabagismo e no aprimoramento das políticas de controle de tabaco no Brasil.

Trago destaque às seguintes normas editada pela Anvisa ao longo do tempo.

A RDC nº 320, de 21 de julho de 1999 - primeira Resolução que tornou obrigatório o registro dos dados cadastrais de produtos derivados do tabaco na Anvisa, em cumprimento à Lei nº 9.782/1999.

Voto 106/2022 (1958486) SEI 25351.911221/2019-74 / pg. 3402

Em 2009, a Anvisa edita a RDC 46/2009, que proíbe a comercialização, a importação e a propaganda de quaisquer dispositivos eletrônicos para fumar, conhecidos como cigarro eletrônico.

Em 2012, foi aprovada resolução (RDC 14/2012) que proíbe a adição de substâncias que conferem sabor e aroma aos cigarros comercializados no Brasil.

As embalagens de cigarro tornaram-se importante veículo de alerta sanitário para os malefícios do fumo, desempenhando papel educativo com imagens e frases impactantes. O INCA coordenou as equipes para a elaboração dos três primeiros grupos de advertências sanitárias para maços de cigarros brasileiros, entre os anos de 2001 e 2010.

Em 2017, a RDC 195/2017 – traz diretrizes sobre Embalagens e advertências sanitárias para produtos fumígenos derivados do tabaco.

Em 2012, a Anvisa atuou em caráter de urgência, calcada no princípio da precaução, para regulamentar os dispositivos eletrônicos para fumar em um contexto de imediata necessidade de uma diretriz que contivesse as importações de cigarros eletrônicos que estavam se avolumando nos portos, aeroportos e fronteiras, situação esta que continua ocorrendo.

Desde então, os debates têm sido aprofundados na agência.

Pelo menos desde 2015, o registro de novos produtos fumígenos vem sendo revisto e discutido dentro da Anvisa.

O subtema 68.1 da Agenda Regulatória 2015-2016 que se propunha a discutir o tema fora migrado para a Agenda 2017-2020, correspondendo ao tema 11.3 - Novos tipos de produtos fumígenos e novamente migrado para a Agenda 2021-2023 e ao projeto 16.4 - Regularização de produtos fumígenos. Este projeto contém a proposta sobre Dispositivos Eletrônicos para Fumar (processo 25351.911221/2019-74). O detalhamento desse projeto regulatório pode ser consultado no sítio eletrônico da Anvisa[1].

Logo, o que se debate na data de hoje é justamente a continuidade do trabalho da Anvisa; o trabalho regular e diligente de levar adiante as discussões regulatórias que importam à segurança sanitária e à saúde pública brasileira.

Essa é uma agenda da Anvisa. Agenda pautada pela Anvisa, impulsionada pelas suas reponsabilidades e suas competências. Estamos no mesmo lugar. Estamos guiados pelas mesmas convicções institucionais e de saúde pública que têm pautado as decisões regulatórias da agência; em todos os temas.

Nessa linha, hoje avalia-se o relatório final de Análise de Impacto Regulatório – AIR, após a consolidação e avaliação das contribuições recebidas ao relatório preliminar de AIR disponibilizado à Tomada Pública de Subsídios - TPS em 11/04/2022 e encerrada em 10/06/2022.

O processo regulatório seguirá seu rito convencional, tendo por roteiro as premissas projetadas pelo AIR. Um relator será sorteado e conduzirá consulta pública sobre o tema.

Voto 106/2022 (1958486) SEI 25351.911221/2019-74 / pg. 3403

Até lá, que fique claro: não há mudança nas regras brasileiras destinadas a disciplinar os Dispositivos Eletrônicos para Fumar. Eles já são proibidos e seguem proibidos. Esse status não seria alterado por qualquer hipótese na data de hoje.

Contudo, não há dúvida de que na data de hoje a Agência Nacional de Vigilância Sanitária reafirma compromissos, consolida evidências e sinaliza sua preocupação com os rumos da nova epidemia pelo hábito do fumo, em curso, em nível global.

Sobre o AIR, destaco as Contribuições recebidas na Tomada Pública de Subsídios. Das 1607 colaborações recebidas, 1522 foram de cidadãos (94,7%), 31 de Organizações não governamentais (ONG); 26 do Setor acadêmico/pesquisa; 10 do Setor governamental e 18 do Setor regulado.

Como descrito acima, 94,7% das colaborações foram realizadas por cidadãos, que relataram suas experiências com o uso dos DEF.

Tal resultado, assim como as inúmeras manifestações orais colhidas nessa sessão, demonstram o alto interesse, bem como, compromisso social da população, da sociedade civil organizada, das sociedades médicas, dos profissionais de saúde, organismos internacionais, em relação ao tema.

Agradeço nominalmente a todos que se dispuseram a estar conosco na sessão de hoje e trouxeram contribuições relevantes à nossa deliberação:

- Associação Brasileira de Estudos em Álcool e Outras Drogas – ABEAD – Sra. Carolina Costa (Link)
- Associação Brasileira de Saúde Coletiva – ABRASCO – Sr. Cláudio Maierovitch Pessanha Henriques (Link)
- Associação de Controle do Tabagismo, Promoção da Saúde e dos Direitos Humanos – Sra. Adriana Carvalho (link)
- Associação Médica Brasileira - AMB - Sr. Ricardo Meirelles (Link)
- Associação Mundial Antitabagismo e Antialcoolismo - Sr. Silvio Tonietto (Link)
- Campaign for Tobacco-Free Kids_CTFK - Sra. Patricia Sosa (Link)
- Centro de Estudos sobre Tabaco e Saúde da Fundação Oswaldo Cruz - Sra. Vera Luiza da Costa e Silva (Link)
- Comitê do Ministério Público do Estado do Paraná de Enfrentamento às Drogas e do Projeto Estratégico Semear – Sr. Guilherme de Barros Perini (Link)
- Coord. Estadual do programa anti tabagismo de SP – Sra. Sandra Marques (Link)
- Deputado Federal Alexandre Padilha_PTSP (Link)
- Deputado Federal Dr. Zacharias Calil_UNIÃO GO (link)
- Deputado Mauro Nazif (Link)
- Dr. Drauzio Varella (Link)
- InCor HCFMUSP - Sra. Stella Regina Martins (Link)
- Instituto Nacional de Câncer - Dra. Liz Maria de Almeida.
- International Union Against Tuberculosis and Lung Disease (The Union) - Sr. Gustavo Sóñor (Link)
- Sra. Jaqueline Ribeiro Scholz
- Ministério Público do Estado de São Paulo - Sr. Guilherme Athayde Ribeiro Franco
- Organização Pan Americana da Saúde - Sra. Socorro Gross

Voto 106/2022 (1958486) SEI 25351.911221/2019-74 / pg. 3404

- Organização Pan Americana da Saúde - Sra. Adriana Blaco
- Organização Pan Americana da Saúde – Sr. Anselm Hennis
- Philip Morris Brasil – Sr. Fernando Dantas Motta Neustein
- Sra. Tania Cavalcante (link)
- Vital Strategies Brasil – Sr. Pedro de Paula

A essa altura, as discussões revolvidas no âmbito do AIR já demonstram, conforme exaustivamente debatido, a necessidade de aprimoramento do tema e nova regulação.

Tenho acompanhado esse tema muito de perto. Na área de Portos, Aeroportos e Fronteiras, área que supervisiono na agência, sou testemunha dos desafios diários do aparelho estatal de fiscalização – Receita, Polícia Federal e Anvisa - para combater, nos pontos de entrada do país, o contrabando e a entrada ilegal de todo tipo de dispositivos eletrônicos para fumar.

Estive pessoalmente em Foz de Iguaçu, na fronteira, e testemunhei o assombro e o volume de tentativas, muitas exitosas, para entrar com esses produtos no Brasil. É derrame de produtos no Brasil, de difícil controle, especialmente em cenário em que a redução gradativa da capacidade do número de servidores é problema grave que tem impactado todos órgãos de Estado envolvido em fronteiras. É um problema crônico, que aponta para a necessidade urgente de fortalecer as estruturas de estado, com o recrutamento de novos colaboradores.

Estive recentemente também no CENTRO INTERNACIONAL DE ENCOMENDAS - CORREIOS (PR). Por lá chegam, diariamente, mais de 300 mil encomendas demandadas por pessoas físicas, estimuladas pelas facilidades do *e-commerce*. São encomendas que pesam até 3 kg.

Nos últimos 16 meses, a Anvisa, com enorme esforço e colaboração dos próprios Correios, Receita e PF, tem conseguido proibir mais de 1000 importações mensais de cigarro eletrônico por meio de remessa postal internacional.

Entre janeiro de 2021 e abril 2022 foram fiscalizados, pela Anvisa, 120 mil processos de importação dessa espécie, e 18 mil importações de cigarro eletrônico foram proibidas.

Mesmo assim, a presença desses produtos na vida social aponta para um fenômeno sem adequado controle. É possível encontrar esses produtos, disponíveis para venda, em todos os recônditos do Brasil. Não há, é fato, até aqui, uma política efetiva que se contraponha a esse fenômeno. A venda é deliberada e, de certo modo, consentida socialmente.

De outro lado, um novo hábito capturou legiões de jovens e de novos fumantes, indicando a disseminação de uma nova cultura comportamental, que nos convida, de maneira séria, a discutir em diversas frentes novas políticas de controle ao tabaco.

A discussão pode, e deve, ter um ponto de partida nesta Agência, que se orgulha de liderar o tema e de dar ampla transparência e publicidade às discussões internas. O que demonstra que não há captura da agência e que estamos no lugar de sempre.

Voto 106/2022 (1958486) SEI 25351.911221/2019-74 / pg. 3405

Contudo, para além da Anvisa, esse debate precisa ocupar todas as arenas institucionais do país.

Que o debate de hoje lance as bases para os inúmeros problemas que devemos aprofundar, especialmente se queremos alcançar os nossos propósitos, aqui fundidos por conclusões técnicas e vontade social.

Nesses termos, ao concluir o meu voto, quero cumprimentar a área técnica da Anvisa, sempre diligente na sua missão regulatória, em especial à equipe da GGTAB, cumprimentar ainda a relatoria pela condução da matéria, culminando com a apresentação do relatório de AIR que ora deliberamos.

Para tanto, sublinho, ante a alta sensibilidade do tema sob a ótica da saúde pública, a necessidade de que para além do AIR que aprovaremos nesta manhã, que as discussões inauguradas na data de hoje, deflagrem amplo, profundo e disseminado debate social, institucional e político no sentido de enfrentar os enormes desafios que as novas formas e hábitos pelo fumo apresentam; que se voltem a debater os caminhos para coibir o contrabando e a entrada legal de dispositivos ilegais no Brasil.

Observo a importância de aprofundar as 1.567 (mil quinhentos e sessenta e sete) participações dos cidadãos, oriundas do Brasil e do exterior, conforme dados do Relatório da Tomada Pública de Subsídios – TPS, recentemente disponibilizado para consulta.

2. VOTO

Ante o exposto, voto pela APROVAÇÃO do Relatório de Análise de Impacto Regulatório (AIR) apresentado e acompanho a sugestão do Diretor Rômison Mota, que indica a necessidade de que Diretoria Relatora que vier a ser sorteada na sequência, avalie a necessidade de complementar, eventualmente, a instrução do processo, fortalecendo tópicos que demandem maior exaurimento de análise, inclusive sobre as formas de coibir a entrada de produtos ilegais no Brasil, a partir das contribuições juntadas pelos diferentes atores, a fim de que os subsídios existentes no processo sejam suficientes à edição de ato normativo, que posteriormente será submetido à Consulta Pública, após deliberação e aprovação da Diretoria Colegiada.

1 - https://app.powerbi.com/view?r=eyJrIjoiZjZmZjJlM2YtODA1OS00NTY1LThiZjYtOWY1OTM4MmI3NjU5IiwidCI6ImI2N2FmMjNmLWMzZjMtNGQzNS04MGM3LWI3MDg1ZjVlZGQ4MSJ9

Documento assinado eletronicamente por **Alex Machado Campos**, **Diretor**, em 06/07/2022, às 15:08, conforme horário oficial de Brasília, com fundamento no § 3º do art. 4º do Decreto nº 10.543, de 13 de novembro de 2020 http://www.planalto.gov.br/ccivil_03/_ato2019-2022/2020/decreto/D10543.htm.

A autenticidade deste documento pode ser conferida no site https://sei.anvisa.gov.br/autenticidade, informando o código verificador **1957448** e o código CRC **E10C6075**.

Referência: Processo nº 25351.916655/2022-66 SEI nº 1957448

Voto 106/2022 (1958486) SEI 25351.911221/2019-74 / pg. 3406

ANVISA
Agência Nacional de Vigilância Sanitária

DESPACHO Nº 954/2022/SEI/DIRE3/ANVISA

Processo nº 25351.911221/2019-74

Interessado: GGTAB

Assunto: **Encaminha processo para providencias decorrentes da deliberação da Diretoria Colegiada**

À SGCOL

À ASREG

C/C GGTAB

Prezados,

De ordem, encaminho o presente processo para as providências decorrentes da deliberação da Diretoria Colegiada na Reunião Extraordinária Pública (REP 10), ocorrida no ultimo dia 06 de julho, que aprovou, por unanimidade, o Relatório de Análise de Impacto Regulatório (AIR) sobre Dispositivos Eletrônicos de Fumar (DEF).

Encaminho para as devidas providências de publicização no portal da Anvisa o VOTO nº 207/2022/SEI/DIRE3/ANVISA (1957796), proferido pela Diretora Relatora**,** Cristiane Rose Jourdan Gomes, e o Relatório de AIR sobre DEF, aprovado pela Diretoria Colegiada (1946136).

Por fim solicito, gentilmente, que o presente processo seja devidamente instruído com o extrato de deliberação e posteriormente encaminhado à GGTAB para as providências decorrentes da deliberação da Diretoria Colegiada sobre a matéria.

Atenciosamente,

Documento assinado eletronicamente por **Gabrielle Cunha Barbosa Cavalcanti e Cysne T**, **Assessor(a)**, em 07/07/2022, às 09:05, conforme horário oficial de Brasília, com fundamento no § 3º do art. 4º do Decreto nº 10.543, de 13 de novembro de 2020 http://www.planalto.gov.br/ccivil_03/_ato2019-2022/2020/decreto/D10543.htm.

A autenticidade deste documento pode ser conferida no site https://sei.anvisa.gov.br/autenticidade, informando o código verificador **1958748** e o código CRC **C9A471CD**.

Referência: Caso responda este Despacho, indicar expressamente o Processo nº 25351.911221/2019-74 SEI nº 1958748

ANVISA
Agência Nacional de Vigilância Sanitária

EXTRATO DE DELIBERAÇÃO DA DICOL

Conforme decisão da Diretoria Colegiada em **Reunião Extrordinária Pública – RExtra 10/2022**, realizada no dia **6/7/2022**, informo:

Item deliberado: **2.2.1**

II. ASSUNTOS DELIBERATIVOS DE REGULAÇÃO:

2.2. Análise de Impacto Regulatório:

2.2.1

Diretora Relatora: Cristiane Rose Jourdan Gomes
Processo: 25351.911221/2019-74
Assunto: Relatório de Análise de Impacto Regulatório (AIR) sobre Dispositivos Eletrônicos para Fumar (DEF).
Área: GGTAB/DIRE3
Agenda Regulatória 2021-2023: Projeto nº 16.4 Regularização de produtos fumígenos.
Deliberação:
- A Diretoria Colegiada tomou conhecimento das manifestações orais relacionadas abaixo:

- **Sra. Carolina Costa representante da Associação Brasileira de Estudos em Álcool e Outras Drogas – ABEAD (https://youtu.be/Qo6TAgfA1a8)**
- **Sr. Cláudio Maierovitch Pessanha Henriques representante da Associação Brasileira de Saúde Coletiva – ABRASCO (https://youtu.be/976ZKCZ_TbM)**
- **Sr. Ricardo Meirelles Representante da Associação Médica Brasileira - AMB (https://youtu.be/WLPdgs5QfE0)**
- **Sr. Silvio Tonietto Representante da Associação Mundial Antitabagismo e Antialcoolismo (https://youtu.be/gM6K3xkflhM)**
- **Sra. Adriana Carvalho representante da Associação de Controle do Tabagismo, Promoção da Saúde e dos Direitos Humanos (https://youtu.be/etEBmjkTZpU)**
- **Sras. Patricia Sosa e Gianella Severini representantes da Campaign for Tobacco - Free Kids - CTFK (https://youtu.be/ywVzW_HIzjE)**
- **Sra. Vera Luiza da Costa e Silva representante do Centro de Estudos sobre Tabaco e Saúde da Fundação Oswaldo Cruz (https://youtu.be/X4fckkxwKQ4)**
- **Sr. Guilherme de Barros Perini representante do Comitê do Ministério Público do Estado do Paraná de Enfrentamento às Drogas e do Projeto Estratégico Semear (https://youtu.be/jcn23DbJtOA)**
- **Sra. Sandra Marques representante da Coord. Estadual do programa antitabagismo de SP (https://youtu.be/8KMBy5MlANM)**
- **Deputado Federal Alexandre Padilha - PT/SP (https://youtu.be/umTHkv4clok)**
- **Deputado Federal Dr. Zacharias Calil - União/GO (https://youtu.be/HIKLhbsxwas)**
- **Deputado Mauro Nazif (https://youtu.be/ntZM5tJE9bc)**
- **Dr. Drauzio Varella (https://youtu.be/_1DD-J2zogI)**
- **Sra. Stella Regina Martins representante do InCor HCFMUSP (https://youtu.be/Om-6TLKZ5jg)**
- **Dra. Liz Maria de Almeida representante do Instituto Nacional de Câncer (https://youtu.be/4kjo5F2qwss)**
- **Sra. Jaqueline Ribeiro Scholz (https://youtu.be/5KuiA2W4V8o)**

- **Sr. Guilherme Athayde Ribeiro Franco representante do Ministério Público do Estado de São Paulo (https://youtu.be/m2wPY-seKGQ)**
- **Sra. Adriana Blaco representante da Organização Pan Americana da Saúde (https://youtu.be/-yyW-gCiYns)**
- **Sr. Anselm Hennis representante da Organização Pan Americana da Saúde (https://youtu.be/4DO-_w4roj8)**
- **Sra. Socorro Gross representante da Organização Pan Americana da Saúde (https://youtu.be/m--alPQHrHg)**
- **Sr. Fernando Neustein representante da Empresa Philip Morris Brasil (https://youtu.be/w-PVpWJtbvk)**
- **Sra. Tania Cavalcante (https://youtu.be/-LPW2gnRdvU)**
- **Sr. Pedro de Paula representante da Empresa Vital Strategies Brasil (https://youtu.be/UngO2tXUpDA)**
- **Sr. Gustavo Sóñora representante da International Union Against Tuberculosis and Lung Disease - The Union (https://youtu.be/02y7x8wun8U)**

- A Diretoria Colegiada acompanhou a apresentação técnica da servidora Glória Latuf, Especialista em Regulação e Vigilância Sanitária e assessora da Gerência-Geral de Registro e Fiscalização de Produtos Fumígenos, Derivados ou Não do Tabaco - GGTAB (https://youtu.be/fHJbCFAMFZo).
- A Diretoria Colegiada acompanhou a reportagem em vídeo trazida pela relatora, exibida na UOL notícias no dia 04/07/2022, entrevistado Dr. Jeffrey Wigand, Químico especialista em cigarros (https://youtu.be/-ZkG9n-bz9o). A Diretora Cristiane Jourdan proferiu o Voto nº 207/2022/SEI/DIRE3/Anvisa.
O Diretor Rômison Mota proferiu o Voto nº 121/2022/SEI/DIRE4/Anvisa.
O Diretor Alex Campos proferiu o Voto nº 106/2022/SEI/DIRE5/Anvisa.
A Diretora-Presidente Substituta Meiruze Freitas proferiu o Voto nº 147/2022/SEI/DIRE2/Anvisa.
- A Diretoria Colegiada decidiu, por unanimidade, APROVAR o Relatório de Análise de Impacto Regulatório (AIR) sobre Dispositivos Eletrônicos para Fumar (DEF), nos termos do voto da relatora, acrescidas das considerações e observações presentes nos votos dos demais Diretores. O Diretor-Presidente Antonio Barra foi sorteado para relatar a matéria.

Documento assinado eletronicamente por **Lilian Nazare Sadalla Peres Pimentel**, **Secretário(a)-Geral da Diretoria Colegiada**, em 11/07/2022, às 13:58, conforme horário oficial de Brasília, com fundamento no § 3º do art. 4º do Decreto nº 10.543, de 13 de novembro de 2020 http://www.planalto.gov.br/ccivil_03/_ato2019-2022/2020/decreto/D10543.htm.

A autenticidade deste documento pode ser conferida no site https://sei.anvisa.gov.br/autenticidade, informando o código verificador **1956931** e o código CRC **95A34BF5**.

Referência: Processo nº 25351.916655/2022-66 SEI nº 1956931

Extrato de deliberação da Dicol RExtra 10/2022 (1964038) SEI 25351.911221/2019-74 / pg. 3410

DESPACHO Nº 171/2022/SEI/ASREG/GADIP/ANVISA

Processo nº 25351.911221/2019-74

Interessado: Terceira Diretoria

Assunto: **Solicitação de disponibilização de Voto e de Relatório de AIR no portal da Anvisa**

Senhora Diretora,

Em atendimento ao DESPACHO Nº 954/2022/SEI/DIRE3/ANVISA, informo que o VOTO nº 207/2022/SEI/DIRE3/ANVISA (1957796) proferido pela Diretora Relatora**,** Cristiane Rose Jourdan Gomes, e o Relatório Final de Análise de Impacto Regulatório sobre Dispositivos Eletrônicos de Fumar foram disponibilizados no portal da Anvisa em 08/07/2022, no link: https://www.gov.br/anvisa/pt-br/assuntos/regulamentacao/air/analises-de-impacto-regulatorio/2022/25351-911221-2019-74-relatorio-final-de-analise-de-impacto-regulatorio-sobre-dispositivos-eletronicos-para-fumar.

Atenciosamente,

Documento assinado eletronicamente por **Rodrigo Abrao Veloso Taveira**, **Assessor(a)-Chefe Substituto(a)**, em 12/07/2022, às 19:11, conforme horário oficial de Brasília, com fundamento no § 3º do art. 4º do Decreto nº 10.543, de 13 de novembro de 2020 http://www.planalto.gov.br/ccivil_03/_ato2019-2022/2020/decreto/D10543.htm.

A autenticidade deste documento pode ser conferida no site https://sei.anvisa.gov.br/autenticidade, informando o código verificador **1965236** e o código CRC **7CF44FB1**.

Referência: Processo nº 25351.911221/2019-74 SEI nº 1965236

ATA DE REUNIÃO VIRTUAL 2022

Reunião: Com a empresa PHILIP MORRIS.

Local: Reunião remota (TEAMS).

Data: 02/08/2022.

Pauta: Tabaco Aquecido no Processo de Revisão da RDC 46/09.

Participantes ANVISA

- Anderson Bezerra e Silva - Assessor do Diretor Presidente;
- Guilherme Antonio Marques Buss - Assessor do Diretor Presidente.

Participantes – Philip Morris

-
-
- Restrito dado pessoal (art. 46 da Lei 13709/2018).
-

CONTEÚDO DA DISCUSSÃO:

Tratou-se de reunião para apresentação de considerações, por parte da empresa, sobre os impactos que a revisão da RDC 46/2009 pode ter sobre um dos produtos da empresa - **tabaco aquecido**.

Inicialmente a empresa fez uma breve apresentação sobre o produto, o qual apresenta similaridades com o cigarro normal, diferenciando-se entretanto quanto ao processo de liberação das substâncias voláteis – enquanto no cigarro normal as substâncias voláteis (nicotina e outras) são liberadas durante a combustão do tabaco, no cigarro aquecido o tabaco é submetido a um aquecimento controlado (produzido por um dispositivo eletrônico) em temperaturas inferiores às de combustão, liberando assim teores menores de substâncias danosas ao organismo humano. Assim, o "cigarro" de tabaco aquecido representaria, conforme argumentação da empresa, riscos menores à saúde humana.

Foi ressaltado pela empresa que o "cigarro" de tabaco aquecido é distinto do dispositivo denominado "cigarro eletrônico", posto que este último opera por meio de vaporização de líquido ou sólidos distintos do tabaco, contendo (ou não) nicotina e outras substâncias.

A empresa apresentou alguns pontos referentes ao relatório de Análise do Impacto Regulatório (AIR) elaborado pela GGTAB/ANVISA, referente ao processo de revisão da RDC 46/2009 em andamento, que, em sua análise, necessitariam de revisão pela Agência. Segundo a empresa, os seis pontos de revisão são os seguintes:

1) **Iniciação**: O relatório de Análise de Impacto Regulatório não separa os dados de iniciação entre o tabaco aquecido e o cigarro eletrônico, dois produtos que são substancialmente diferentes;

2) **Prevalência do uso:** O relatório não reconhece haver, atualmente, uma alta prevalência no uso de cigarros eletrônicos;

3) **Qualidade das evidências:** O documento generaliza as evidências entre os DEFs (Dispositivos Eletrônicos de Fumar) e classifica as evidências referentes a tabaco aquecido como de baixa ou de baixíssima qualidade;

4) **Cessação:** O relatório desconsidera a finalidade do tabaco aquecido em substituir os cigarros normais;

5) **Toxicidade:** A indicada redução tóxica apontada por estudos científicos sobre o tabaco aquecido foi desconsiderada no relatório de AIR;

6) **Incoerência regulatória:** A AIR descarta, sem a devida análise, a alternativa de regular os produtos (DEFs).

A empresa informou a existência de estudos relevantes que, segundo sua avaliação, apresentam dados que confirmam que o dispositivo de tabaco aquecido não implica em iniciação de novos consumidores ao hábito de fumar; por outro lado, haveria evidências de que o uso desses dispositivos implicaria em uma redução do risco do ato de fumar, visto que os teores de substâncias nocivas emitidos seriam menores em relação ao cigarro comum.

A empresa ressaltou, finalmente, que os dados de tais estudos são relevantes para subsidiar uma eventual revisão do relatório de AIR em questão e se comprometeu a enviá-los para a Diretoria do Diretor-Presidente. A questão mais relevante levantada pela empresa, durante a reunião, é a necessidade de uma reavaliação, por parte da Anvisa, dos dados pertinentes ao produto tabaco aquecido e subsequente revisão do relatório de AIR já elaborado. O ponto crítico seria diferenciar os dispositivos de tabaco aquecidos dos demais DEFs.

ENCAMINHAMENTOS:

A empresa se comprometeu a enviar os estudos citados durante a reunião, a fim de subsidiar a Anvisa com dados relativos a dispositivos de tabaco aquecido.

E-mail materiais complementares phillip morris (2059123) SEI 25351.911221/2019-74 / pg. 3414

Anderson Bezerra E Silva

De: Agenda Presidencia da Anvisa
Enviado em: quinta-feira, 11 de agosto de 2022 14:33
Para:
Assunto: ENC: Pós Memória + Materiais Complementares - Philip Morris Brasil
Anexos: Pós Memoria - Reunião PMB e 1º Diretoria.pdf; Anexo 1 - Guia de diferenciação entre tabaco aquecido, cigarro combustível e cigarro eletrônico.pdf; Anexo 2b - Infográfico sobre estudos de iniciação - tabaco aquecido.pdf; Anexo 2a - Memoriais sobre estudos de iniciação - tabaco aquecido.pdf; Anexo 3 - Apresentação PMB - Tabaco Aquecido.pdf

Restrito dado pessoal (art. 46 da Lei 13709/2018).

ANVISA
Agência Nacional de Vigilância Sanitária

Prezados Anderson e Guilherme,

Segue e-mail da Philip Morris Brasil, para conhecimento e providências que julgarem.

Atenciosamente,

Kelly Da Silva Santos
Secretária Executiva
Agenda Presidência - Gabinete do Diretor-Presidente
Agência Nacional de Vigilância Sanitária
SIA Trecho 05, Área Especial 57, Bloco D, Cobertura- Brasília/DF - 71205-050
Telefone: (61) 3462.4342/4191/4420/5814

De:
Enviada em: quinta-feira, 11 de agosto de 2022 14:28
Para: Agenda Presidencia da Anvisa <agenda.presidencia@anvisa.gov.br>
Cc:
Assunto: Pós Memória + Materiais Complementares - Philip Morris Brasil

Restrito dado pessoal (art. 46 da Lei 13709/2018).

E-mail materiais complementares phillip morris (2059123) SEI 25351.911221/2019-74 / pg. 3415

Prezados

Aproveitamos a oportunidade para, mais uma vez, agradecer a disponibilidade e a atenção com que a equipe da Philip Morris Brasil foi atendida no último dia 2 de agosto, em reunião para tratar sobre o processo de revisão da RDC 46/09.

Como acordado, elaboramos um pós memória dos principais tópicos debatidos e separamos alguns documentos complementares.

Assim, acompanham este e-mail os seguintes documentos:

1. Pós Memória da Reunião de 2 de agosto;
2. Guia de diferenciação entre tabaco aquecido, cigarro combustível e cigarro eletrônico;
3. Memorial e Infográfico sobre as evidências e dados reais de iniciação dos produtos de tabaco aquecido;
4. Apresentação em ppt exibida na reunião de 2 de agosto.

Tomamos a liberdade de solicitar a especial compreensão de Vossas Senhorias para tratar os documentos anexos de forma restrita a esta diretoria, haja vista tratar de material complementar à reunião do dia 02/08 pp e documentos concorrencialmente sensíveis que fazem parte de processo de registro da empresa pendente de julgamento pela DICOL. Justificamos o pedido excepcional no fato de que, em outras oportunidades, o protocolo de materiais no SEI ensejou a divulgação de documentos elaborados pela empresa na imprensa (link).

Novamente, agradecemos à atenção ao tema e nos colocamos à disposição para novas reuniões e complementação das informações e materiais.

Atenciosamente,

Restrito dado pessoal (art. 46 da Lei 13709/2018).

De: Agenda Presidencia da Anvisa agenda.presidencia@anvisa.gov.br
Enviada em: Friday, July 29, 2022 3:55 PM
Para:
Cc: Restrito dado pessoal (art. 46 da Lei 13709/2018).
Assunto: RES: Empresa PHILIP MORRIS - Solicitação de Audiência - Processo de revisao da RDC 46/09

ATTENTION: This email was sent to you from an address outside of PMI. Please do not click on links or open attachments, unless you recognize the sender and know the content is safe. If you think this email is suspicious, please report it using the **Phish Alert** button. More info about it here

E-mail materiais complementares phillip morris (2059123) SEI 25351.911221/2019-74 / pg. 3416

ANVISA
Agência Nacional de Vigilância Sanitária

Prezado ,
Com os nossos cordiais cumprimentos, informamos que esta assessoria do Gabinete do Diretor-Presidente tem disponibilidade para atendimento de reunião virtual, conforme abaixo:
Reunião virtual com a empresa Philip Morris Brasil.
Data: 02 de agosto de 2022 (terça-feira)

Horário: 15hs às 15h30

Local: **Via Teams**

Link: Clique para ingressar na reunião

Pauta: Processo de revisão da norma RDC 46/09, em especial sobre o impacto aos produtos de tabaco aquecido.
Solicitamos que, caso esteja de acordo com data e horário sugeridos, gentileza confirmarem.
Participantes da Anvisa:
Anderson Bezerra E Silva - Assessor do Gabinete do Diretor-Presidente
Guilherme Antonio Marques Buss - Assessor do Gabinete do Diretor-Presidente
Participantes da Philip Morris Brasil:
– Diretor de Assuntos Corporativos
– Gerente de Assuntos Corporativos
– Gerente de Assuntos Regulatórios
– Consultor de Assuntos Regulatórios

Restrito dado pessoal (art. 46 da Lei 13709/2018).

Permanecemos a disposição.

Atenciosamente,

Luana Divina Ferreira Barbosa
Secretária Executiva
Agenda Presidência - Gabinete do Diretor-Presidente
Agência Nacional de Vigilância Sanitária
SIA Trecho 05, Área Especial 57, Bloco D, Cobertura- Brasília/DF - 71205-050

Telefone: (61) 3462.4342/4191/4420/5814

ANVISA
Agência Nacional de Vigilância Sanitária

E-mail materiais complementares phillip morris (2059123) SEI 25351.911221/2019-74 / pg. 3417

De:
Enviado: segunda-feira, 25 de julho de 2022 15:50
Para: Primeira Diretoria <diretoria1@anvisa.gov.br>
Cc:
Assunto: Empresa PHILIP MORRIS - Solicitação de Audiência - Processo de revisão da RDC 46/09

Restrito dado pessoal (art. 46 da Lei 13709/2018).

À
Primeira Diretoria
A/C.: Dr Antonio Barra Torres,

Senhor Diretor-Presidente,

Primeiramente receba nossos cordiais cumprimentos.

Vimos através do presente e-mail solicitar uma audiência com V. Exa. para que a empresa possa apresentar suas considerações e possíveis complementações do processo de revisão da norma RDC 46/09, em especial sobre o impacto aos produtos de tabaco aquecido, conforme votos proferidos pelos senhores diretores durante reunião DICOL.

Na oportunidade, a empresa será representada pelos seguintes representantes:

- – Diretor de Assuntos Corporativos
- – Gerente de Assuntos Corporativos
- – Gerente de Assuntos Regulatórios
- – Consultor de Assuntos Regulatórios

Restrito dado pessoal (art. 46 da Lei 13709/2018).

Por questões concorrenciais, em caso de publicação na Agenda, solicitamos a gentileza de ser como “Discussão de Assuntos Regulatórios da empresa”.

Philip Morris Brasil

www.pmiscience.com/pt-br

NOTICE: This communication may be confidential, legally privileged, proprietary in nature, or otherwise protected from disclosure. If you are not the intended recipient, or believe that you have received it in error, please contact the sender immediately and destroy the email and its attachments. To learn what information we collect and use about you, including monitoring communications, see our Privacy Notice at www.pmiprivacy.com/en/business-partner.

NOTICE: This communication may be confidential, legally privileged, proprietary in nature, or otherwise protected from disclosure. If you are not the intended recipient, or believe that you have received it in error, please contact the sender immediately and destroy the email and its attachments. To learn what information we collect and use about you, including monitoring communications, see our Privacy Notice at www.pmiprivacy.com/en/business-partner.

E-mail materiais complementares phillip morris (2059123) SEI 25351.911221/2019-74 / pg. 3418

PHILIP MORRIS BRASIL

Brasília, 11 de agosto de 2022.

À
Primeira Diretoria
Agência Nacional de Vigilância Sanitária – Anvisa
Brasília – DF

Ref: Pós Memória de Audiência Realizada no dia 02/08/2022

Prezados Senhores,

Ao tempo que agradecemos a atenção de V. Sas. durante audiência realizada no último dia 2 p.p., encaminhamos o material utilizado na apresentação da empresa, assim como alguns anexos complementares que tratam de forma mais aprofundada sobre os produtos de tabaco aquecido no contexto de revisão da RDC 46/09, em especial quanto a sua diferenciação em relação aos cigarros eletrônicos em uma perspectiva técnica, regulatória e de dados pós mercado oriundos dos países em que são comercializados.

I - DIFERENCIAÇÃO ENTRE OS PRODUTOS DE TABACO AQUECIDO E OS CIGARROS ELETRÔNICOS

O tabaco aquecido é um produto derivado do tabaco, como tantos outros autorizados pela Anvisa. Sua principal diferença em relação aos cigarros convencionais diz respeito a forma de consumo: em vez de ser aceso/queimado com o uso de um isqueiro, como ocorre com os cigarros, no tabaco aquecido um bastão de tabaco é acoplado a um aquecedor eletrônico para, como seu próprio nome denota, ser aquecido. O dispositivo de aquecimento tem temperatura controlada e não permite a combustão ou alteração do seu insumo.



Figura 1. O produto de tabaco Heets é usado com o dispositivo de aquecimento IQOS

Restrito dado pessoal (art. 46 da Lei 13709/2018).

Se no cigarro há a liberação de fumaça, decorrente da combustão, no tabaco aquecido o aquecimento do produto libera um aerossol formado principalmente por água, nicotina e glicerol, que são substâncias evaporadas do tabaco. É precisamente a ausência de combustão que faz com que o produto de tabaco aquecido tenha uma redução média acima de 90% na emissão dos compostos tóxicos (HPHCs) quando comparado aos produtos combustíveis, conforme estudo do comitê de toxicologia do reino unido[1].

O tabaco aquecido não se confunde, contudo, com o cigarro eletrônico. Embora ambos não possuam combustão e, portanto, liberem aerossol e não fumaça, os cigarros eletrônicos não contêm tabaco e geralmente vaporizam uma solução líquida com essência (atributos intrínsecos a essa classe) e nicotina. São, em sua maioria, produtos com sabores característicos distintos do tabaco. Os teores e quantidades de nicotina variam muito entre marcas e fabricantes. Enquanto nos produtos de tabaco aquecido, o aquecedor é blindado, os modelos de cigarros eletrônicos de sistemas abertos, podem ser manipulados pelos seus usuários, o que retira deles um elemento de segurança regulatória desejável (**Anexo 1** – Guia de diferenciação entre tabaco aquecido, cigarro combustível e cigarro eletrônico).

As diferenças entre os produtos de tabaco aquecido e os cigarros eletrônicos já são reconhecidas em diversas normas e organismos internacionais. A esse respeito, a OMS explicitou a diferença entre os dois produtos em material elaborado em 2018:

> *"**Os produtos de tabaco aquecido 'HTP' são cigarros eletrônicos ou sistemas eletrônicos de entrega de nicotina? Não**, os produtos de tabaco aquecido não devem ser confundidos com cigarros eletrônicos/ENDS. Os produtos de tabaco aquecido aquecem o tabaco para liberar nicotina e não são vaporizadores."* [2]

Embora o Relatório Final de AIR sobre DEF, aprovado recentemente na 10ª Reunião Extraordinária da DICOL, tenha reconhecido que os produtos de tabaco aquecido são diferentes dos cigarros eletrônicos, o documento deixou de refletir em suas conclusões toda a extensão de tal diferenciação. Ao contrário, por vezes tomou eventuais externalidades negativas associadas aos cigarros eletrônicos, ou dados decorrentes de estudos que avaliaram tal classe de DEFs, e os extrapolou para os produtos de tabaco aquecido, como se todos os tipos de DEF gerassem os mesmos efeitos regulatórios no mercado. Ainda, utilizou-se de dados incompletos ao analisar questões como iniciação, prevalência e qualidade das evidências relacionadas aos produtos de tabaco aquecido – todas apontadas como pontos de preocupação pelos diretores em seus votos.

Nesse contexto, entendemos essencial que as etapas futuras do presente processo de revisão normativa partam do reconhecimento das diferenças entre o tabaco aquecido e o cigarro eletrônico para, em conjunto com a adoção de premissas que enquadrem corretamente a discussão em curso, permitam a redação de um novo texto de regulação mais adequado quanto aos efeitos dos DEF para os consumidores e a sociedade de forma geral.

Nesse sentido, é importante manter na norma que vier a substituir a RDC 46/09 a possibilidade de revisão e avaliação das novas tecnologias, especialmente considerando os benefícios incrementais que a substituição dos produtos fumígenos já regulados por novas tecnologias, como o tabaco aquecido, pode exercer sobre a saúde.

---

[1] Comitê de Toxicologia do Reino Unido indicou a redução de até 90% dos componentes tóxicos no tabaco aquecido, em comparação aos cigarros combustíveis, conclusões disponíveis no link: https://cot.food.gov.uk/sites/default/files/heat_not_burn_tobacco_summary.pdf

[2] Tradução livre de "Are HTPs electronic cigarettes or electronic nicotine delivery systems (ENDS)? No, HTPs should not be confused with e-cigarettes/ ENDS. HTPs heat tobacco to generate nicotine and are not "vape products". Disponível em: https://apps.who.int/iris/rest/bitstreams/1139633/retrieve

II – PREMISSAS A SEREM CONSIDERADAS NAS PRÓXIMAS ETAPAS DO PROCESSO EM CURSO

Destacamos a seguir algumas premissas que consideramos fundamentais ao adequado enquadramento da presente discussão regulatória de revisão da RDC 46/2009 e suas etapas futuras. São elas: (a) os DEF se destinam à substituição dos cigarros e não à cessação do tabagismo – logo, devem ser avaliados *versus* os produtos que desejam substituir; (b) o respeito à Constituição e às boas práticas regulatórias requer coerência no tratamento dado pelas normas vigentes aos produtos de tabaco – incluído aqui o tabaco aquecido; (c) a prevalência de uso do cigarro eletrônico no Brasil não é irrelevante, ainda que oriunda de mercado ilícito, tendo em vista a proibição vigente; (d) dados pós mercado provenientes de estudos independentes apontam que o tabaco aquecido não é uma porta de entrada para a iniciação no tabagismo; (e) há evidências de qualidade disponíveis sobre os produtos de tabaco aquecido, já avaliadas por outras agências reguladoras de tradição.

A. DEF são voltados à substituição e devem ser avaliados *versus* os cigarros

Conforme se infere do Relatório Final de AIR, o processo regulatório conduzido até aqui se orientou a partir do entendimento de que a finalidade dos DEF seria auxiliar seus usuários a cessar o uso de produtos de tabaco ou nicotina. A partir de tal premissa, foi efetuada uma revisão da literatura existente e se concluiu que os DEF não seriam eficazes para tal propósito (fls. 70-71).

A cessação, contudo, não é objetivo declarado de grande parte dos fabricantes de DEF. Pelo contrário, a maioria desses produtos é comercializada como voltada à substituição do cigarro convencional. Esse é o caso, por exemplo, dos produtos de tabaco aquecido, tal qual o desenvolvido pela Philip Morris, destinado unicamente a adultos que, de outra forma, seguiriam fumando cigarros.

Tal erro de enquadramento acerca da finalidade dos DEF direciona a revisão normativa a uma análise de tais produtos sob a ótica exclusiva da cessação. Como consequência, não há nenhuma menção ao uso dos DEF como substitutos ao cigarro no Relatório de AIR, mas apenas indagações como "esses produtos são úteis para a cessação do tabagismo?" (fl. 205) ou, ainda, recomendações embasadas por "ineficácia para a cessação" (fl. 225).

Apesar de tal direcionamento conferido pela área técnica aos DEF, reiteramos que desconhecemos atores do setor regulado brasileiro que aleguem que seu produto, seja ele tabaco aquecido ou cigarro eletrônico, tenha como finalidade a cessação. Não é claro, portanto, porque as etapas anteriores restringiram a análise à cessação e a tornaram critério único e universal para a avaliação de tais produtos, especialmente quando a própria RDC 46/2009, na redação atual de seu art. 2º, admite a possibilidade dos DEFs serem voltados à substituição dos cigarros[3].

Ainda que seja importante avaliar a pertinência de se regular os DEF como ferramentas de cessação do tabagismo, não se deve desconsiderar a finalidade de substituição aos cigarros indicada pelo setor regulado e recepcionada pela norma atual. Ao avaliar os produtos a partir de propósitos diferentes dos recomendados pelos respectivos fabricantes, a área técnica limitou o alcance de sua investigação e acabou por contaminar as conclusões alcançadas.

---

[3] *RDC 46/09 - Art. 2º A admissibilidade pela ANVISA do peticionamento do Registro dos Dados Cadastrais de* ***qualquer dispositivo eletrônico para fumar, especialmente os destinados ao tratamento do tabagismo ou à substituição de cigarro****, cigarrilha, charuto, cachimbo e similares no hábito de fumar, dependerá da apresentação de estudos toxicológicos e testes científicos específicos que comprovem as finalidades alegadas.*

Ademais, permanecendo o entendimento da Gerência de Tabaco de que os DEF são produtos destinados a ajudar fumantes a parar de fumar (terapêuticos, portanto), nos parece que a competência para a condução do presente processo passaria a ser da Gerência de Medicamentos e não mais da Gerência de Tabaco.

B. É preciso haver compatibilidade entre o regime de registro e comercialização de cigarros e as regras de regência do tabaco aquecido

O ordenamento jurídico brasileiro reconhece a licitude da comercialização dos produtos fumígenos derivados do tabaco no país, a partir de previsão constitucional que, em atenção à saúde pública, permite restrições à sua propaganda (art. 220, §4º), e às normativas infraconstitucionais que regulam o registro, renovação e comercialização de tais produtos. Afinal, só pode ser comunicado ao público - ainda que de modo restrito - o que pode ser vendido.

Nesse contexto, a Anvisa analisa diversos tipos de produtos de tabaco – cigarros, cigarrilhas, charutos e outros - individualmente, utilizando requisitos claros para conceder seus registros, restringindo a divulgação e criando regras para suas embalagens. Atualmente, 220 marcas de cigarros são registradas e comercializadas no país. Os males causados por esses produtos são conhecidos pela Anvisa e pela população, mas ainda assim eles são comercializados tendo por público-alvo os adultos que continuam a fumar.

A política regulatória de controle do tabaco desenvolvida pelos legisladores brasileiros, regulada e fiscalizada pela Anvisa, é considerada referência internacional pelo sucesso obtido ao longo dos últimos anos na redução do tabagismo no país. Os números demonstram de forma incontroversa que as regras estritas de controle do cigarro adotadas pela Anvisa têm reduzido a prevalência de uso entre os adultos fumantes e diminuído de forma drástica a iniciação.

Considerando a existência de um mercado legal de produtos fumígenos e o sucesso das políticas adotadas para seu controle, deveria se aplicar raciocínio regulatório idêntico ao do cigarro convencional para os produtos de tabaco aquecido, uma vez que ambos são feitos a partir de tabaco. sendo a principal diferença a temperatura em relação a qual o tabaco será submetido (no cigarro até o ponto de combustão, no tabaco aquecido apenas até que ocorra seu aquecimento). Afinal, o tabaco aquecido é uma forma alternativa de consumo do tabaco, que, embora não envolva combustão, se assemelha mais ao cigarro convencional do que ao cigarro eletrônico.

É curioso notar, inclusive, que a área técnica afirma no Relatório de AIR que o narguilé seria ele próprio um produto de tabaco aquecido cuja autorização é hoje permitida.[4] Em que pese existam argumentos para disputar a assertiva de que o narguilé seria um produto de tabaco aquecido, a posição da área técnica a esse respeito leva ao questionamento de por que, então, outros produtos de tabaco aquecido cujo aquecimento se dê por dispositivo eletrônico (e não pelo carvão como os cachimbos de narguilé) mereceriam tratamento distinto?

O Relatório de AIR que consolida as investigações realizadas até aqui no processo regulatório se vale, para justificar suas conclusões, de argumentos como dificuldades de análise e fiscalização, toxicidade, contaminação ambiental, risco de intoxicação, dependência, cessação, estratégias de propaganda, entre outros. Contudo, em nenhum momento considera que tais argumentos são aplicáveis aos cigarros e a outros produtos de tabaco hoje disponíveis licitamente no país.

Além disso, se os produtos fumígenos derivados do tabaco estão abarcados por uma garantia constitucional, ainda que indireta, quanto à licitude de sua comercialização, igualmente deve estar, por uma questão de isonomia, o produto de tabaco aquecido. Sua comercialização, portanto, não pode ser proibida de forma absoluta (desde que, claro, satisfeitas eventuais exigências técnicas e outras normativas aplicáveis), ainda que sua comunicação possa ser restringida

Não há, em resumo, fundamentação técnica, regulatória ou jurídica para se conferir tratamento mais prejudicial aos produtos do tipo tabaco aquecido quando comparado aos cigarros ou outros hoje autorizados pela Anvisa e comercializados no Brasil. Tal procedimento cria um descompasso com um dos principais indicadores de uma regulação de qualidade, mencionado pelo Guia de AIR do Ministério da Economia a partir das recomendações da Organização para a Cooperação e Desenvolvimento Econômico ("OCDE"): "*ser consistente com outros regulamentos e políticas.*"[5]

Mais do que isso, viola a os princípios da isonomia (art. 5º, *caput*, da CF/88[6]) e da livre iniciativa (arts. 1º, inciso IV, e 170, *caput*, da CF/88); além de afrontar a Lei 13.874/2019, que prevê o direito à tratamento isonômico pela administração pública quanto ao exercício de atos de liberação da atividade econômica, os quais devem estar vinculados aos mesmos critérios de interpretação adotados em decisões anteriores[7]; além de imotivadamente retardar a inovação[8].

Por tais razões, é imprescindível que o processo regulatório em curso considere a necessidade de isonomia e coerência entre o que se propõe aos produtos de tabaco aquecido e o regime hoje aplicável aos demais produtos derivados de tabaco no país; ainda que Anvisa possa entender que raciocínio idêntico não se aplica aos cigarros eletrônicos, uma vez que tal classe de DEF não se confunde com um produto de tabaco.

C. Há uso atual do cigarro eletrônico no Brasil via mercado ilícito

Há um claro dissenso entre as conclusões de estabilidade no número de consumidores de DEF no Brasil, indicadas no Relatório Final de AIR, e as preocupações apresentadas pelos diretores com relação a uma epidemia de cigarros eletrônicos entre os jovens no Brasil. O primeiro a instaurar a controvérsia quanto ao tema foi o diretor Rômison Motta, ao pontuar em seu voto que "*diante do cenário que observamos atualmente, caracterizado pela ampla oferta de tais produtos na internet e em comércios de rua, não basta apenas manter a proibição já estabelecida pela Anvisa*". Em seguida (e no mesmo sentido), o diretor Alex Campos também compartilhou sua preocupação com o aumento dos DEFs: "*é possível encontrar esses produtos, disponíveis para venda, em todos os recônditos do*

---

[5] *Brasil. Ministério da Economia. Guia de AIR, p. 7. Disponível em https://www.gov.br/economia/pt-br/acesso-a-informacao/reg/guias-e-manuais/referencias-e-bibliografia-guia-air/guia-de-air_vfinal_150421.pdf*

[6] "Art. 5º. Todos são iguais perante a lei, sem distinção de qualquer natureza, garantindo-se aos brasileiros e aos estrangeiros residentes no País a inviolabilidade do direito à vida, à liberdade, à igualdade, à segurança e à propriedade, nos termos seguintes (...)."

[7] "Art. 3º *São direitos de toda pessoa, natural ou jurídica, essenciais para o desenvolvimento e o crescimento econômicos do País, observado o disposto no parágrafo único do art. 170 da Constituição Federal: (...)* ***IV - receber tratamento isonômico de órgãos e de entidades da administração pública quanto ao exercício de atos de liberação da atividade econômica, hipótese em que o ato de liberação estará vinculado aos mesmos critérios de interpretação adotados em decisões administrativas análogas anteriores****, observado o disposto em regulamento. (...)*"

"Art. 4º-A. *É dever da administração pública e das demais entidades que se sujeitam a esta Lei, na aplicação da ordenação pública sobre atividades econômicas privadas*: *I - dispensar tratamento justo, previsível e isonômico entre os agentes econômicos; (...).*"

[8] "Art. 4º. *É dever da administração pública e das demais entidades que se vinculam a esta Lei, no exercício de regulamentação de norma pública pertencente à legislação sobre a qual esta Lei versa, exceto se em estrito cumprimento a previsão explícita em lei, evitar o abuso do poder regulatório de maneira a, indevidamente: (...) IV - redigir enunciados que impeçam ou retardem a inovação e a adoção de novas tecnologias, processos ou modelos de negócios, ressalvadas as situações consideradas em regulamento como de alto risco; (...)."*

Brasil. Não há, é fato, até aqui, uma política efetiva que se contraponha a esse fenômeno. A venda é deliberada. (...) É derrame de produtos no Brasil, de difícil controle."

As conclusões com relação a prevalência dos produtos terão impacto significativo sobre a nova política regulatória a ser instituída, com repercussões diretas sobre a sociedade. Entender o comportamento dos consumidores com relação aos produtos será essencial para edição de uma regulação adequada quanto aos seus objetivos de resguardar o sucesso da política de controle do tabaco.

Por um lado, o Relatório concluiu pela estabilidade no número de usuários baseando-se nos dados extraídos de dois estudos[9]. Por outro, os diretores fundamentam em dados empíricos sua preocupação com uma epidemia de cigarros eletrônicos, ou seja, no aumento das apreensões de cigarros eletrônicos nos correios e postos de fronteira, na percepção crescente de consumo nas ruas e na maior disponibilidade de venda dos produtos em lojas físicas e na internet.

No mesmo sentido, percebe-se também uma preocupação social crescente com relação ao aumento do consumo dos cigarros eletrônicos, principalmente entre os jovens, apesar dos esforços e da proibição vigente de comercialização dos DEF, como se infere de inúmeras reportagens publicadas em jornais de grande circulação.

Independentemente das conclusões com relação à prevalência, é importante considerar o comportamento dos brasileiros com relação aos diferentes tipos de produtos, para que não se extrapolem os resultados relativos aos cigarros eletrônicos para os produtos de tabaco aquecido e vice-versa. Por não terem essências flavorizantes (mas refis de tabaco), os produtos de tabaco aquecido exercem atração muito distinta dos cigarros eletrônicos. Enquanto as essências e sabores diferentes do tabaco têm maior apelo entre os chamados "*vapers*", o tabaco atrai a atenção daqueles que já fumam e buscam o ritual e o gosto do tabaco.

D. Estudos pós-mercado independentes apontam que o tabaco aquecido não é porta de entrada para a iniciação no tabagismo

Sobre esse tema, deve-se destacar que a absoluta maioria dos estudos colacionados sobre iniciação no Relatório de AIR dizem respeito exclusivamente ao cigarro eletrônico. O relatório de AIR indica que "*o risco de iniciação ao tabagismo por jovens que começam a utilizar cigarros eletrônicos (ENDS e ENNDS) é real e comprovado por diversas revisões sistemáticas da literatura"*[10], ao passo que, sobre o tabaco aquecido, aduz não haver "evidências de que IQOS não teria apelo a jovens, não fumantes ou ex-fumantes, e que há evidências quando a uma relação entre o uso de produtos de tabaco aquecido e a recaída ou iniciação ao uso de cigarros combustíveis".[11]

Há somente dois estudos referenciados no documento que dizem respeito ao potencial risco de iniciação dos produtos de tabaco aquecido. Número muito baixo para permitir uma conclusão efetiva acerca de tal classe de produtos, especialmente se considerado que existem diversos outros estudos independentes sobre a (ausência de) relação entre o tabaco aquecido e a iniciação que poderiam ter sido buscados.

---

[9] Pesquisa Nacional de Saúde (PNS), realizada em 2019 – link: https://biblioteca.ibge.gov.br/index.php/biblioteca-catalogo?view=detalhes&id=2101764
Inquérito Telefônico de Fatores de Risco para Doenças Crônicas não Transmissíveis em tempos de pandemia (Covitel), realizado em 2022 – link: *Brasil. Ministério da Economia. Guia de AIR, p. 7. Disponível em https://www.gov.br/economia/pt-br/acesso-a-informacao/reg/guias-e-manuais/referencias-e-bibliografia-guia-air/guia-de-air_vfinal_150421.pdf*

[10] Relatório Final de AIR, p. 242.

[11] Ibidem, p. 50.

Note-se que a Philip Morris já ofereceu em suas diversas manifestações centenas de estudos próprios e independentes e, especificamente sobre iniciação, mais de 10 estudos pós mercado, independentes e oriundos de diversos países e anos, concluindo não haver relação significativa entre os produtos de tabaco aquecido e a iniciação ao tabagismo. Tais subsídios, porém, não foram considerados. A própria consulta dirigida feita à USP pela área técnica traz estudos adicionais discutindo a relação entre tabaco aquecido e iniciação, e esses estudos oferecem conclusões mais próximas àquelas por nos indicadas. [12]

Mais do que isso, parte dos dados trazidos no Relatório e mostrados por representante da área técnica na 10ª Reunião Extraordinária da DICOL com o objetivo de investigar uma eventual associação entre iniciação ao tabagismo e tabaco aquecido são incompletos. Por exemplo, os gráficos que demonstram a prevalência de uso do tabaco aquecido no Japão ao longo dos anos estão dissociados do contexto em que foram extraídos. Quando se avaliam os dados completos do mercado de tabaco aquecido desse país percebe-se, na realidade, que os consumidores deste produto são em sua quase totalidade fumantes de cigarros e não novos consumidores, que não faziam uso de outros produtos de tabaco.

Tal afirmativa não é retórica – há dados que a embasam. Estudo independente desenvolvido por Cummings et al. descobriu que "*entre 2011 e 2015, as vendas de cigarros no Japão estavam diminuindo em um ritmo lento, porém constante. No entanto, o ritmo de queda das vendas de cigarros acelerou no início de 2016, coincidindo com a introdução dos HTPs [produtos de tabaco aquecido] no mercado*"[13]. A Pesquisa Nacional de Saúde e Nutrição do Japão de 2019 indica que, dentre os usuários de tabaco, ≥25% fazem uso de HTP e desse grupo ≥75% fazem uso exclusivamente de HTP, o que corrobora as conclusões de Cummings.[14] Em outro estudo, os pesquisadores da Sociedade Americana de Câncer, ao revisarem os dados disponíveis do mercado de produtos de tabaco no Japão, concluíram que "*as vendas de cigarros começam a diminuir substancialmente no momento de introdução de IQOS em cada uma das 11 regiões japonesas (...) A introdução do IQOS provavelmente reduziu as vendas de cigarros no Japão*"[15].

Indicamos que, de qualquer forma, foram poucas as fontes consideradas nas etapas anteriores do processo de revisão dos DEFs para investigar se o tabaco aquecido era conducente à iniciação ao tabagismo. Para suprir tal lacuna, vejamos a seguir alguns dos estudos independentes trazidos pela Philip Morris em sua contribuição à TPS nº 06/2022:

- Alemanha: Pesquisa realizada em 2018 demonstra que "*a experiência de uso de sistemas de tabaco aquecido é comparativamente baixa entre adolescentes (0,3%) e jovens adultos (2,5%*). Já a experiência de uso para cigarros por este grupo é de 29,9% e para os cigarros eletrônicos é de 14,5%[16].

[12] Consulta pg. 87-94 (quesitos 12 e 13)

[13] Cummings KM, Nahhas GJ, Sweanor DT. What Is Accounting for the Rapid Decline in Cigarette Sales in Japan?. Int J Environ Res Public Health, 2020. Disponível em https://www.mdpi.com/1660-4601/17/10/3570.

[14] Ministério da Saúde do Japão. Pesquisa Nacional de Saúde e Nutrição de 2019, disponível em https://www.mhlw.go.jp/content/000710991.pdf. A PMI se dispõe a fornecer uma tradução completa desta pesquisa mediante solicitação.

[15] Stoklosa, M., Cahn, Z., Liber, A., Nargis, N., & Drope, J. (2020). Effect of IQOS introduction on cigarette sales: evidence of decline and replacement. *In* Tobacco Control, June 2019. Disponível em https://www.researchgate.net/publication/333829067_Effect_of_IQOS_introduction_on_cigarette_sales_evidence_of_decline_and_replacement.

[16] Federal Center for Health Education in Germany (Bundeszentrale für gesundheitliche Aufklärung, BZgA). Disponível em: https://www.bzga.de/fileadmin/user_upload/PDF/studien/Alkoholsurvey_2018_Bericht-Rauchen.pdf

- Estados Unidos: Estudo realizado na Califórnia em 2019 com mais de 150.000 alunos do 10° e 12° ano concluiu que apenas 0,20% deles havia feito uso de produto de tabaco aquecido nos últimos 30 dias, sendo que dentre aqueles que nunca fumaram cigarros ou usaram cigarros eletrônicos o número cai para 0,01%. Para fins de comparação, a prevalência do uso de cigarros eletrônicos dentre os alunos do ensino médio nos Estados Unidos era de distantes 27,5% no mesmo ano[17].

- Multipaíses: Pesquisa realizada entre 2017 e 2019 com 33 mil jovens no Canadá, Inglaterra e Estados Unidos demonstrou baixa prevalência do uso de IQOS (≤1,4%) por esse público anualmente e nos 30 dias anteriores à pesquisa. É um contraste significativo quando comparado aos dados de uso de cigarros (7.9 a 16.7%, conforme país e ano de análise) e cigarro eletrônico (8.7 a 18.5%).[18]

- Japão: Pesquisa realizada entre 2017 e 2018 aponta para a baixa prevalência do uso de tabaco aquecido entre adolescentes do ensino fundamental e médio. Apenas 0,5% e 0,9%, respectivamente, havia feito o uso de tal produto nos últimos 30 dias e apenas 0,1% faziam uso diário[19].

Sempre que nestes estudos houve comparação com outros produtos, os números relativos ao tabaco aquecido foram muito inferiores aos apurados para os cigarros convencionais e cigarros eletrônicos, o que reforça os já mencionados pontos sobre uma necessária diferenciação dos dados disponíveis para classes de DEF distintas e coerência regulatória com o regime hoje existente para os cigarros com combustão.

Além disso, frise-se que percentual significativo dos usuários de tabaco aquecido já consumiam previamente produtos à base de tabaco ou nicotina – isso é, não foi o tabaco aquecido a gerar experimentação[20]. O efeito do tabaco aquecido é de substituir os produtos de tabaco combustíveis, como os cigarros.

---

[17]Shuwen Li; Katherine Braden; Yue-Lin Zhuang; Shu-Hong Zhu. Adolescent Use of and Susceptibility to Heated Tobacco Products. Disponível em: https://publications.aap.org/pediatrics/article/148/2/e2020049597/179758/Adolescent-Use-of-and-Susceptibility-to-Heated?autologincheck=redirected

[18] East, Katherine A. Reid, Jessica L. Rynard, Vicki L. Hammond, David. Trends and Patterns of Tobacco and Nicotine Product Use Among Youth in Canada, England, and the United States From 2017 to 2019. *In:* Journal of Adolescent Health, setembro 2021. Disponível em http://davidhammond.ca/wp-content/uploads/2018/03/2021-ITC-Youth-Tob-Nic-Products-East-et-al.pdf

[19] Kuwabara, Yuki. Kinjo, Aya. Fujii, Maya et al. Heat-not-burn tobacco, electronic cigarettes, and combustible cigarette use among Japanese adolescents: a nationwide population survey 2017. *In:* BMC Public Health, 2020. Disponível em: https://bmcpublichealth.biomedcentral.com/articles/10.1186/s12889-020-08916-x.

[20] No referenciado estudo multimercado considerando Canádá, Inglaterra e Estados Unidos, os autores concluíram que "o uso de outros produtos combustíveis e não combustíveis foi raro entre jovens que não fumaram cigarros ou utilizaram cigarros eletrônicos nos últimos 30 dias, e a maior parte destes havia experimentado primeiramente o cigarro". Ibidem, p. 18. Sharon Cox et al, uma pesquisa transversal com fumantes adultos (n= 8.486) da Inglaterra realizado em 2020 que em relação aos produtos combustíveis de nicotina (NNP), relatou "pouco uso [de NNP] entre os que nunca fumaram, este é um achado importante, pois com o aumento do NNP surgiram preocupações quanto ao uso por aqueles que nunca fumaram. Se os nunca fumantes estão usando esses produtos, então não parece ser algo formador de hábito". COX, Sharon.; Brown, Jamie; Kock, Loren et al. Prevalence and characteristics of ever regular use of non-combustible nicotine for 1 year or more: a population survey in England. Harm Reduction Journal, 2021. Disponível em https://harmreductionjournal.biomedcentral.com/articles/10.1186/s12954-021-00562-9

É de se destacar que o produto de tabaco aquecido da Philip Morris foi introduzido pela primeira vez no mercado em 2014. Isso permite que os dados de estudos independentes como os ora mencionados retratem situações reais e duradouras, o que oferece um elemento de segurança regulatória para se pensar qual seria o comportamento da população fosse tal produto introduzido no mercado nacional.

Não por acaso, em 2019 o *FDA*, tendo analisado as fontes disponíveis à época, concluiu que, quanto ao produto de tabaco aquecido da Philip Morris, os dados "s*ugerem quase nenhum interesse em experimentar o produto*"[21] entre adultos não fumantes e "*baixo interesse em experimentar o produto*"[22] entre jovens adultos não fumantes. A agência norte-americana concluiu ainda em seu parecer que *"as opções limitadas em termos de escolha de sabor* (tabaco e tabaco mentol) *e o preço do aquecedor IQOS pode reduzir o apelo aos jovens [...] No geral, as evidências atuais indicam que o consumo de IQOS por jovens e não fumantes será baixa"*[23]*.*

Sem dúvida é legítima e absolutamente pertinente a preocupação da Anvisa quanto à prevenção à iniciação, um eixo central das políticas de controle e redução do tabagismo. Entretanto, o que deve restar claro é que os dados existentes – independentes ou derivados de conclusões de agências e, portanto, sem a participação do setor regulado – não apontam no sentido de serem os produtos de tabaco aquecido uma porta de entrada para a iniciação no tabagismo. Não tendo o produto encorajado iniciação significativa em nenhum dos outros mercados, não há por que se concluir que o Brasil seria distinto.

Além de não comprometer os esforços de prevenção à iniciação, os produtos de tabaco aquecido igualmente não afetam as políticas públicas que encorajam a cessação. Estudo no Japão com foco no uso de dispositivos eletrônicos para consumo de tabaco e nicotina concluiu que "*mesmo considerando a crescente prevalência desses novos produtos - HTP [tabaco aquecido] (...), a taxa de tabagismo tem apresentado tendência de queda*"[24].

E. Há evidências de qualidade disponíveis sobre os produtos de tabaco aquecido, já avaliadas por outras agências reguladoras de tradição

No corrente processo de revisão da RDC 46/09, há uma indicação por parte da área técnica de que a qualidade das evidências científicas disponíveis sobre os produtos de tabaco aquecido seria baixa ou baixíssima. Tal entendimento não encontra respaldo nos inúmeros estudos robustos e independentes apresentados durante as etapas de participação social. Não nos parece razoável que todas as evidências que possam ter conclusões neutras ou positivas sobre os produtos de tabaco aquecido (seja quanto à substituição aos cigarros, ausência de iniciação significativa ou, ainda, toxicidade reduzida) sejam desconsideradas do processo.

---

[21] Tradução livre de: *"[…] suggest almost no interest in trying the product […]".* Technical Project Lead – FDA Submission - MRTPA, p. 63. Disponível em: https://www.fda.gov/media/139796/download.

[22] Tradução livre de: *"[…] suggests low interest in trying the product*". Technical Project Lead – FDA Submission - MRTPA, p. 64. Disponível em: https://www.fda.gov/media/139796/download.

[23] Tradução livre de: *"The limited options in terms of flavor choice and the price of the IQOS device may reduce the appeal to youth [...] Overall, the current evidence indicates IQOS uptake by youth and nonsmokers will be low."* Technical Project Lead – FDA Submission – PMTA, p. 76. Disponível em: https://www.fda.gov/media/124247/download.

[24] Kuwabara et al. Op cit.

Tome-se por exemplo a redução de toxicidade: centenas de estudos e evidências independentes, além de revisões realizadas por agências reguladoras internacionais, reconhecem a redução geral de toxicidade em comparação à fumaça do cigarro. A revisão sistemática da USP sobre tabaco aquecido, que balizou o relatório de AIR, reconhece a partir dos resultados obtidos em estudos de médio e curto prazo essa redução, como destacamos nos trechos abaixo:

> "*Os estudos atuais sugerem que os produtos do tabaco HnB [tabaco aquecido] 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 (...).*" (página 3 da revisão da USP)

> *"**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". (página 106 da revisão da USP)*

Apesar de constar no material revisado pela área técnica dados claros e consistentes da redução de toxicidade nos produtos de tabaco aquecido, tais informações foram desconsideradas durante o processo de revisão. Ao tratar do tema, o relatório final de AIR se restringiu a indicar a baixa qualidade das evidências científicas disponíveis. Assim, por afastar dados relevantes sobre a toxicidade do tabaco aquecido, sem a devida motivação, as conclusões exaradas pela área técnica tornam-se parciais e conflitantes especialmente (mas não apenas) quando comparadas aos estudos que lhe deram origem, ou seja, com os documentos que a subsidiaram. As conclusões sobre toxicidade também estão descompasso com as decisões e conclusões adotadas por outras agências sobre o tema.

Embora deva se respeitar a autonomia regulatória e investigativa de cada país, entendemos que revisões científicas conduzidas por diferentes agências governamentais são fontes importantes de conhecimento e auxílio na revisão das normas, como no caso da RDC 46/09, não devendo ser desconsideradas. A seguir colacionamos algumas das mais abrangentes revisões independentes destinadas a avaliar tal produto:

- Estado Unidos: O FDA adota processo de registro semelhante ao Brasil, no qual se exigem reuniões de pré-submissão e avaliações de requisitos formais e das evidências disponíveis antes da concessão do registro.

  Em 2019 a agência autorizou o registro do produto de tabaco aquecido da Philip Morris e posteriormente lhe concedeu modificador de redução de exposição por menor toxicidade em relação à fumaça do cigarro, após contratar estudos independentes conduzidos segundo metodologias e critérios definidos pela agência para revisão dos produtos. Nesse sentido, o FDA não atuou apenas como revisor dos estudos encaminhados pelo setor regulado, mas produziu evidências independentes e robustas sobre o tema.[25]

[25] https://www.fda.gov/news-events/press-announcements/fda-authorizes-marketing-iqos-tobacco-heating-system-reduced-exposure-information

Na contramão da avaliação realizada pela FDA, o relatório final questiona as premissas adotadas pela agência internacional, com a qual o Brasil tem diversos acordos de alinhamento regulatório. Nesse sentido destacamos o trecho:

"Tecnicamente, cada agência reguladora tem a prerrogativa de analisar e autorizar a comercialização de produtos da forma como melhor lhe couber, entretanto, escrever como justificativa que algo é "razoavelmente provável que estudos subsequentes apontem..." nos parece, tecnicamente, algo com grande incerteza. Como autorizar a comercialização de qualquer produto desta forma, qual a sua segurança de que o desfecho possa não ser diferente do esperado? Além disso, "é esperado que a emissão da autorização de modificação da exposição beneficie a saúde da população..." também nos soa com alto grau de incerteza, pois como não há estudos de médio e longo prazos, e se o "esperado" não ocorrer? E se os estudos comprovarem danos sequer imaginados ou esperados?" pg. 256 do relatório final

Como se verifica, os questionamentos com relação ao modelo e as premissas adotadas pelo FDA para autorizar a comercialização do Heets/IQOS estão amparados em duas frases específicas (que não estão acompanhadas de contexto). Desconsiderou-se por completo na avaliação os esforços empreendidos pela agência, segundo os critérios e boas práticas que lhe são próprios e reconhecidos pela própria Anvisa.

- Inglaterra: diversas evidências cientificas disponíveis quanto ao tabaco aquecido foram avaliadas tanto pelo órgão de Saúde (Public Health England) quanto pelo Comitê de Toxicologia (COT) do Reino Unido. Conclui-se que *"em comparação com a fumaça do cigarro, os produtos de tabaco aquecidos tendem a expor usuários e pessoas ao redor a níveis mais baixos de material particulado e compostos nocivos ou potencialmente nocivos"*[26] *e "haveria provavelmente uma redução no risco para os fumantes convencionais que decidam usar produtos de tabaco aquecido ao invés de fumar cigarros"*.[27]

- Japão: o Departamento Nacional de Saúde do Japão, membro da Rede de Laboratórios de Tabaco da OMS TobLabNet. concluiu que "os *níveis de concentração de compostos nocivos no aerossol gerado por Heets/IQOS são muito inferiores aos dos cigarros de combustão convencional*"[28].

- Alemanha: pesquisadores do Instituto Federal Alemão de Avaliação de Risco (Bfr) realizaram uma revisão da literatura atual sobre os produtos de tabaco aquecido concluindo que: *"As reduções aqui confirmadas de substâncias tóxicas relevantes em cerca de 80-99% são substanciais".*

[26] Public Health England (2018). Research and analysis on E-cigarettes and heated tobacco products: evidence review https://www.gov.uk/government/publications/e-cigarettes-and-heated-tobacco-products-evidence-review

[27] Committee on Toxicity, Statement on heat not burn tobacco products (2017) - https://cot.food.gov.uk/committee/committee-on-toxicity/cotstatements/cotstatementsyrs/cot-statements-2017/statement-on-heat-not-burn-tobacco-product

[28] Kanae Bekki; Yohei Inaba. Comparison of Chemicals in Mainstream Smoke in Heat-not-burn Tobacco and Combustion Cigarettes https://www.jstage.jst.go.jp/article/juoeh/39/3/39_201/_pdf

F. Conclusão

Considerando as premissas elencadas e as diferenças de funcionamento, composição e características entre os cigarros eletrônicos e os produtos de tabaco aquecido, especialmente quanto ao entendimento da população e o comportamento dos consumidores com relação a cada produto, entendemos ser importante que a nova norma reflita tais diferenças e normatize um tratamento regulatório distinto para cada classe de produto, ainda que isto represente manter a proibição dos DEFs do tipo cigarros eletrônicos e estabelecer critérios próprios para avaliação dos produtos derivados de tabaco (resguardados por garantias constitucionais).

Destacamos, nesse sentido, que a Anvisa hoje já autoriza a comercialização de mais de 400 produtos de tabaco, classificando-os em diferentes categorias, entre as quais: produtos para serem fumados, mascados ou inalados. Assim, nos parece incoerente manter uma proibição aos produtos de tabaco aquecido (destinado à substituição do cigarro) por utilizarem aquecedor, ao invés de um isqueiro.

Conforme demonstrado neste documento, existem evidências científicas robustas e independentes apresentadas ao processo de revisão da norma sobre os produtos de tabaco aquecido, dentre as quais destacamos análises governamentais realizadas por países com os quais o Brasil possui alinhamento (convergente) regulatório. Tais evidências não foram avaliadas de forma adequada ao longo do processo, especialmente no que se refere as revisões dos dados de vida real que afastam a perspectiva de iniciação de jovens e não fumantes.

Sem modificar a decisão colegiada (proibir a comercialização dos DEF no Brasil), seria importante que a Anvisa mantivesse em norma dispositivo similar ao hoje existente para garantir ao regulador a possibilidade de avaliar novas tecnologias e inovações, seguindo as melhores práticas e convergência com outras agências internacionais. De igual forma, para resguardar as garantias constitucionais, a equidade, a coerência regulatória entre produtos similares (que contenham tabaco) e as disposições da Lei de liberdade econômica é importante diferenciar na nova norma o tabaco aquecido dos cigarros eletrônicos, para que não se extrapole as características próprias de cada produto.

Materiais complementares:

Anexo 1 - Guia de diferenciação entre tabaco aquecido, cigarro combustível e cigarro eletrônico.

Anexo 2 – Memorial e Infográfico sobre iniciação.

Anexo 3 – Apresentação exibida para a 1ª diretoria na reunião do dia 2 de agosto de 2022.

GUIA DE DIFERENCIAÇÃO

	 EHTP – PRODUTO DE TABACO AQUECIDO DA PHILIP MORRIS	 CIGARRO	 CIGARRO ELETRÔNICO *(sistema aberto)*
	Contém tabaco	Contém tabaco	NÃO contém tabaco Contém essências e nicotina em solução
	O tabaco é aquecido sem gerar combustão	O tabaco entra em combustão através da queima	Vaporização de líquidos contendo nicotina e/ou essências
	Produz aerossol e não produz cinzas	Produz fumaça e cinzas	Produz aerossol e não produz cinzas
	Não produz corrente secundária (*)	Produz corrente secundária (*)	Não produz corrente secundária (*)
	Alcança temperaturas de até 350°C	Alcança temperaturas superiores a 600°C (combustão)	Devido à grande variedade de produtos, temperaturas podem variar
	Redução de compostos tóxicos > 90% quando comparado ao cigarro	Produção de mais de 6 mil substâncias tóxicas	Redução de compostos pode variar dependendo do tipo de produto
	Usuário utiliza um aquecedor para o consumo	Combustão iniciada por fósforo ou isqueiro	Usuário utiliza um vaporizador de líquidos para o consumo
CARACTERÍSTICAS DOS DISPOSITIVOS	Aquecedor do IQOS é blindado e impede a manipulação pelo usuário	—	Permite que o usuário altere as configurações de uso
	Não permite a alteração dos níveis de nicotina pelo usuário	Não permite a alteração de níveis de nicotina pelo usuário	Permite a alteração dos níveis de nicotina pelo usuário
	Não permite manipulação de sabores ou essências pelo usuário	Não permite manipulação de sabores ou essências pelo usuário	Permite adicionar sabores ou essências pelo usuário
	Funciona por 6 min ou o equivalente a 14 tragadas	O cigarro funciona enquanto durar a combustão (aprox. 6 min.)	Funciona initerruptamente, até o fim da carga da bateria ou líquido

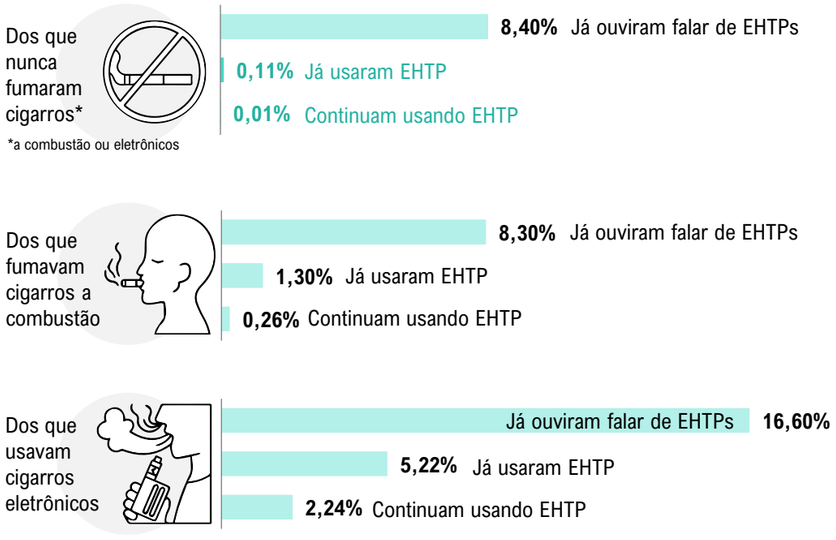
(*) RDC 226/2018, art. 2°, V - corrente secundária ou lateral: toda fumaça emitida durante a queima de um produto fumígeno, exceto a corrente primária.

1 NOVOS ESTUDOS INDEPENDENTES REFORÇAM A CONCLUSÃO INEQUÍVOCA DE QUE O PRODUTO DE TABACO AQUECIDO QUE A RECORRENTE PRETENDE REGISTRAR NÃO ENCORAJOU A INICIAÇÃO NOS MERCADOS EM QUE FOI INTRODUZIDO

1.1 ESTUDO NA CALIFÓRNIA: BAIXÍSSIMA ATRATIVIDADE DOS PRODUTOS DE TABACO AQUECIDO PARA A POPULAÇÃO NÃO USUÁRIA DE PRODUTOS DE TABACO

Apenas pequeno percentual de adolescentes experimentaram EHTPs

% dos jovens que já ouviram falar e usaram EHTPs



"Adolescent Use of and Susceptibility to Heated Tobacco Products"

Estudo feito após a autorização do IQOS
Setembro/19 a Março/20

Estudo independente
Estudo populacional transversal randomizado

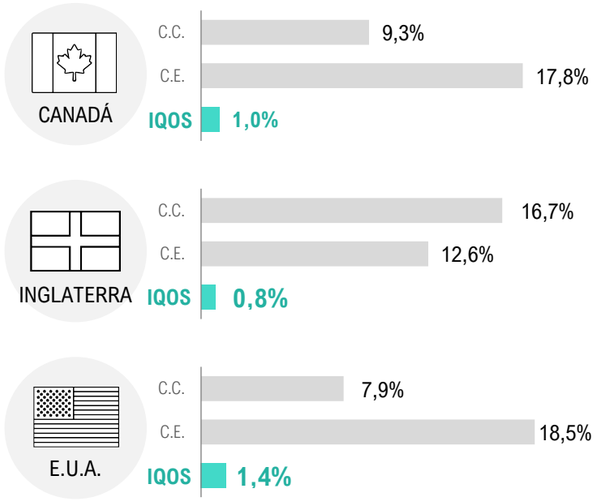
+150 mil participantes
Amostra representativa

Alunos do 10º e 12º ano
15 a 18 anos de idade

1.2 ESTUDO ENVOLVENDO JOVENS NO CANADÁ, INGLATERRA E EUA: *"O USO DE IQOS E POUCHES DE NICOTINA FOI RARO "*

Nos 3 países, consumo de IQOS foi muito inferior ao de outros produtos de tabaco

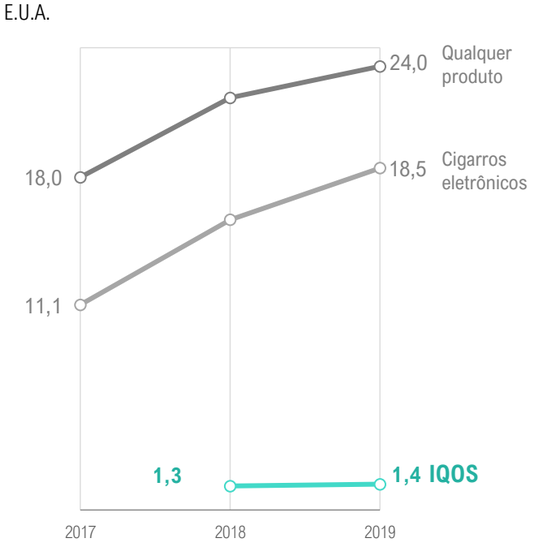
% de uso nos últimos 30 dias



C.C.: Cigarro a Combustão, C.E.: Cigarro Eletrônico

Aumento irrisório do uso de IQOS entre 2017 e 2019

% dos jovens que utilizaram nos 30 dias anteriores à pesquisa



"Trends and Patterns of Tobacco and Nicotine Product Use Among Youth in Canada, England, and the United States from 2017 to 2019"

Estudo independente
Pesquisa online transversal

Jovens de 16 a 19 anos
3 países diferentes

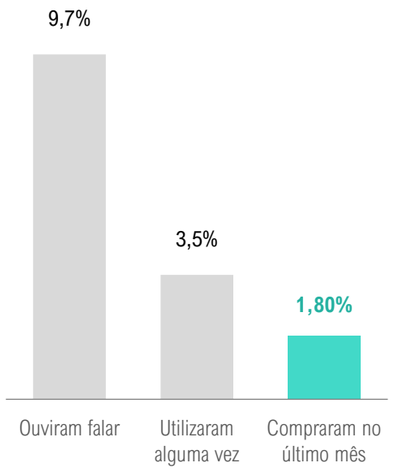
+35 mil participantes
Amostra representativa

Faixa temporal: 3 anos
2017 a 2019

1.3 AUTORES DE ESTUDO NOS ESTADOS UNIDOS CONSIDERARAM BAIXAS AS TAXAS DE CONHECIMENTO, USO E INTENÇÃO DE USO DO EHTP/IQOS

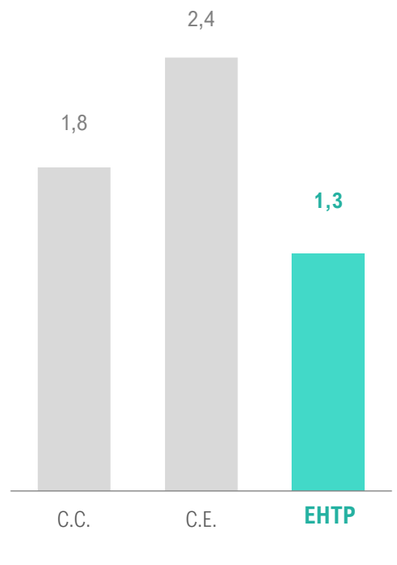
Conhecimento uso e intenção de uso do EHTP

% dos participantes que ouviram falar, utilizaram e/ou compraram EHTP



Probabilidade de uso futuro foi menor para o EHTP em comparação a cigarros

Média em escala de 1 (de maneira alguma) a 7 (extremamente)



C.C.: Cigarro a Combustão, C.E.: Cigarro Eletrônico

"Heated Tobacco Product Awareness, Use, and Perceptions in a Sample of Young Adults in the United States"

6 cidades dos EUA
Atlanta, Boston, Minneapolis-St Paul, Oklahoma City, San Diego, Seattle

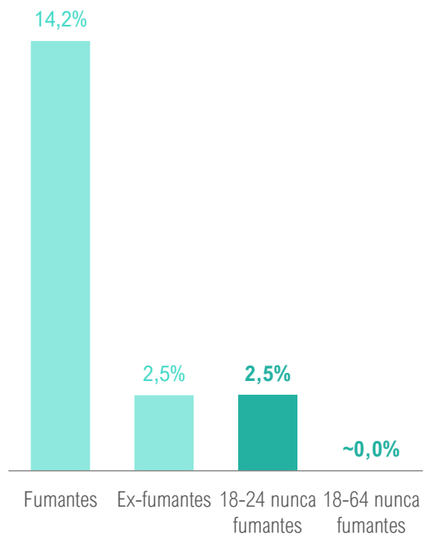
+ de 3.000 participantes
Jovens adultos, 18 a 34 anos

Estudo longitudinal (VAPES)
2 anos, 5 ondas – dados da 3ª onda, primavera 2019

1.4 REPLICAÇÃO NO BRASIL DE ESTUDO SIMILAR AO APRESENTADO AO FDA: BAIXA INTENÇÃO DE USO DO EHTP DA PHILIP MORRIS ENTRE EX-FUMANTES ADULTOS E NUNCA FUMANTES

Intenção de uso foi substancial entre fumantes e baixa entre ex e nunca fumantes

% de intenção de utilizar IQOS



Resultados braço 1, demais braços semelhantes. As porcentagens referem-se à soma das tentativas "Definitivamente" e "Muito provável".

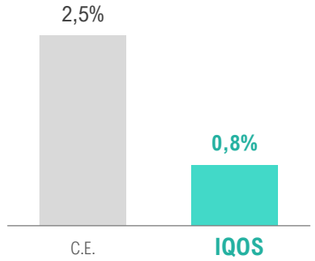
Dos adultos que **nunca fumaram**

94% a 100%

nunca consideraria o uso de do EHTP

Intenção de uso do IQOS vs. cigarro eletrônico

Adultos de 18 a 64 anos não fumantes



Braço randômico de exposição considerando o atual modelo brasileiro das advertências sanitárias

"Avaliação quantitativa da intenção de usar IQOS entre adultos no Brasil, 2019"

5 cidades brasileiras
São Paulo, Porto Alegre, Fortaleza, Manaus, Brasília

1920 participantes
homens e mulheres, todos os níveis socioeconômicos

Adultos de 18 a 65 anos
fumantes, ex-fumantes e nunca fumantes

Estímulo: folhetos e modelo com avisos
Material de comunicação próximo do real

E-mail infográfico estudos tabaco aquecido Phillip Morris (2059146) SEI 25351.911221/2019-74 / pg. 3432

2 ESTUDOS COM DADOS DE MUNDO REAL JÁ APRESENTADOS NOS AUTOS DO PROCESSO DE REGISTRO DEMONSTRARAM O BAIXO NÍVEL DE INTERESSE DOS JOVENS E DOS NÃO FUMANTES EM GERAL PELO EHTP

2.1 JAPÃO, MERCADO CONSOLIDADO DO IQOS: BAIXO INTERESSE E CONSUMO ENTRE JOVENS E NUNCA FUMANTES

Participação de não-fumantes entre os usuários de EHTP foi irrisória

Dentre **todos** os participantes, apenas

0,027%

Eram **nunca fumantes** que usavam ETHP

"Prevalence, use behaviors, and preferences among users of heated tobacco products: Findings from the 2018 ITC Japan Survey"

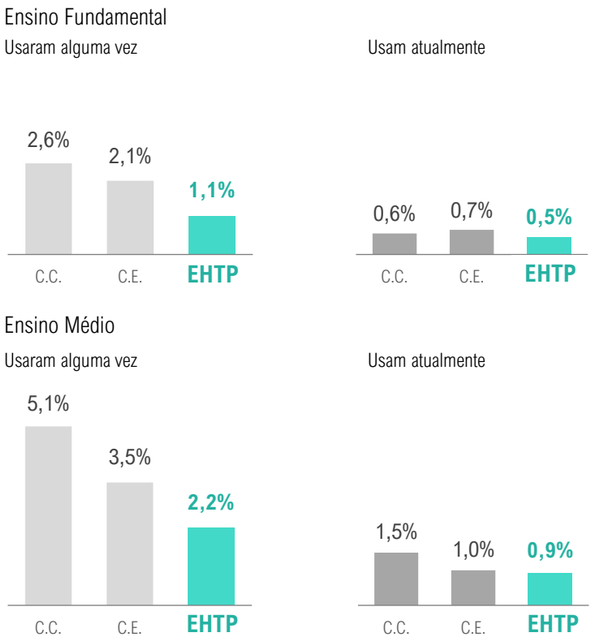
Estudo independente
Um dos primeiros para avaliar o uso de EHTPs no Japão

4.684 participantes
Representatividade nacional

Adultos residentes, com + de 20 anos
Idade permitida para compra dos produtos

Baixa prevalência do uso de tabaco aquecido entre adolescentes do ensino fundamental e médio

Prevalência da utilização de produtos de tabaco



C.C.: Cigarro a Combustão, C.E.: Cigarro Eletrônico

"Heat-not-burn tobacco, electronic cigarettes, and combustible cigarette use among Japanese adolescents: a nationwide population survey 2017"

Pesquisa independente
Representatividade nacional

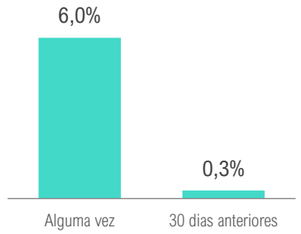
Após aprovação do IQOS
Estudo realizado entre 2017 e 2018

64.152 participantes
Alunos do ensino fundamental e médio

2.2 ALEMANHA: DADOS REAIS DE MERCADO DO EHTP

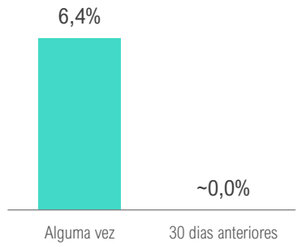
Baixas taxas de ocorrência de consumo de EHTP

Uso entre adultos que já haviam utilizado produtos de tabaco



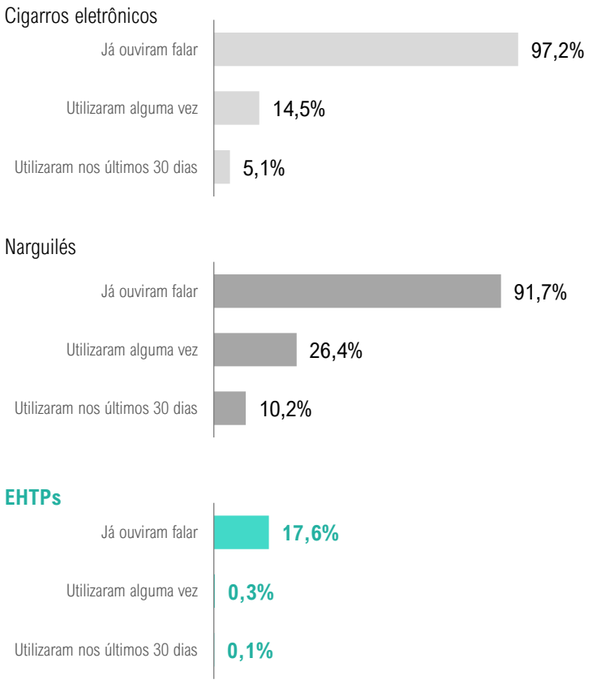
Consumo entre jovens também é baixo

Uso entre jovens de 14 a 17 anos que já haviam utilizado produtos de tabaco



EHTP: pouca relevância entre os jovens

% entre jovens de 12 a 17 anos



"E-cigarettes and heat-not-burn products: representative data on consumer behaviour and associated factors in the German population (the DEBRA study)"

Baseada no estudo DEBRA
Estudo Alemão sobre o uso de Tabaco

18.415 participantes
Dados de 2016 e 2017

Participantes de 14 anos ou mais

"Rauchen bei jugendlichen und jungen erwachsenen in Deutschland"

Pesquisa de consumo de álcool e tendências
Realizada em 2018

Primeira vez que envolveu perguntas sobre produtos de tabaco aquecido

+ de 7.000 participantes
Abrangência nacional

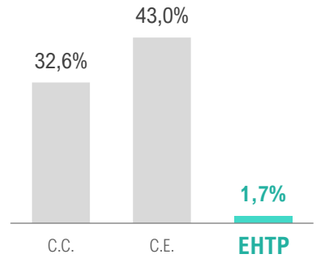
Adolescentes e jovens adultos
12 a 25 anos de idade

2.3 PESQUISA COM ALUNOS DE ESCOLAS PÚBLICAS NA SUÍÇA: BAIXOS ÍNDICES DE CONSUMO E INICIAÇÃO DO EHTP

Prevalência de EHTP foi muito inferior em comparação a cigarros a combustão ou eletrônicos

Utilização de produtos de tabaco entre jovens de 15 anos

Utilizaram alguma vez na vida



Utilizaram pelo menos uma vez nos últimos 30 dias



C.C.: Cigarro a Combustão, C.E.: Cigarro Eletrônico

" La consommation de substances psychoactives des 11 à 15 ans en Suisse – Situation en 2018 et évolutions depuis 1986"

Estudo independente
Realizado a cada 4 anos, desde 1986

12.665 participantes
Abrangência nacional

Jovens entre 11 e 15 anos
Alunos de escolas públicas

2.4 CONCLUSÕES DO FDA SOBRE FARTO DOSSIÊ CIENTÍFICO SOBRE O ASSUNTO É CONSOANTE COM OS RESULTADOS DOS ESTUDOS

Resultados sugerem, para adultos não fumantes:

> *"**quase nenhum interesse** em experimentar o produto"*

Resultados sugerem, para jovens adultos não fumantes:

> *"**baixo interesse** em experimentar o produto"*

Para ambos os grupos:

> *"os resultados **não geram a preocupação de que** a autorização como produto de risco modificado proposto, **geraria um interesse elevado**"*

Conclusão no parecer:

> *"as **opções limitadas** em termos de escolha de sabor (tabaco e tabaco mentol) e o **preço do dispositivo IQOS** pode reduzir o apelo aos jovens [...] No geral, as **evidências atuais indicam que o consumo de IQOS por jovens e não fumantes será baixa**"*

E-mail infográfico estudos tabaco aquecido Phillip Morris (2059146) SEI 25351.911221/2019-74 / pg. 3433

PHILIP MORRIS BRASIL

A/C

Diretoria Colegiada da ANVISA

Brasilia – DF

Ref: Processos Administrativos nº / Expedientes dos Recursos nº

25351.575026/2020-18 / 2888467/21-6
25351.574950/2020-79 / 2888532/21-2
25351.575183/2020-15 / 2888539/21-7
25351.575138/2020-61 / 2888540/21-5

INFORMAÇÕES COMPLEMENTARES DEMONSTRANDO QUE O EHTP NÃO PREJUDICA OS ESFORÇOS DE PREVENÇÃO À INICIAÇÃO AO TABAGISMO

Excelentíssimo Senhor Diretor Relator,

1. A Recorrente comercializa em quase 70 países o Produto de Tabaco Aquecido Eletricamente ("EHTP") da marca HEETS (versões YELLOW SELECTION, AMBER SELECTION, TURQUOISE SELECTION e PURPLE WAVE), para utilização conjunta com o Dispositivo de Aquecimento de Tabaco ("THD") IQOS. Combinados, o EHTP e o THD formam o Sistema de Aquecimento de Tabaco ("THS").

2. Em 02.12.2020, a Recorrente apresentou perante essa Agência pedido de registro do EHTP como produto substituto ao cigarro, com base na RDC 46/2009. O pedido foi indeferido pela Gerência Geral de Registro e Fiscalização de Produtos Fumígenos Derivados ou não do Tabaco ("GGTAB"), decisão esta mantida pela Gerência Geral de Recursos ("GGREC"). Tal indeferimento motivou a interposição de Recurso pela Recorrente à Diretoria Colegiada ("DICOL"), o qual aguarda apreciação.

3. Não é o objetivo da Recorrente recapitular, neste arrazoado complementar, as diversas razões pelas quais a decisão de indeferimento do pedido de registro do seu produto de tabaco aquecido merece reforma. Tais razões – dentre elas a adoção, pelas Gerências de Tabaco e Recursos, de um parâmetro de análise equivocadamente pautado em *cessação* e não na *substituição* do cigarro pelo EHTP (o único previsto na norma vigente[1]) – já foram

[1] RDC 46, de 28.8.2009, art. 2º. A admissibilidade pela ANVISA do peticionamento do Registro dos Dados Cadastrais de qualquer dispositivo eletrônico para fumar, especialmente os destinados ao tratamento do tabagismo ou **à**

Restrito dado pessoal (art. 46 da Lei 13709/2018).

E-mail estudos iniciação tabaco aquecido Phillip Morris (2059150) SEI 25351.911221/2019-74 / pg. 3434

minuciosamente abordadas no Recurso interposto à DICOL e nos Memoriais apresentados a essa Diretoria.

4. O objetivo da presente manifestação é outro: reconhecendo a legítima preocupação acerca da prevenção à iniciação, um eixo central das políticas de controle e redução do tabagismo, a Recorrente demonstrará a existência de suficientes dados e estudos pós-mercado, segundo os quais o EHTP em processo de registro não compromete, em absoluto, os esforços de prevenção à iniciação aos produtos fumígenos.

5. Nesse sentido, a Recorrente oferece um panorama dos estudos com dados de mundo real já apresentados nos autos do processo de registro, que demonstram o baixo nível de interesse dos jovens e dos não fumantes em geral pelo EHTP. A Recorrente também traz, em caráter complementar, novos estudos independentes que reforçam a conclusão inequívoca de que o **produto de tabaco aquecido que a Recorrente pretende registrar não encorajou a iniciação nos mercados em que foi introduzido.** Não haveria por que ser diferente no Brasil.

6. É importante ressaltar que o fato de o produto já estar em comercialização em aproximadamente 70 países permite que os dados apresentados retratem situações reais, pós-mercado, que complementam os estudos pré-lançamento. Tais dados reais e independentes de comportamento do mercado onde esses produtos são comercializados adicionam um elemento de segurança regulatória para o registro do produto de tabaco aquecido da Philip Morris.

7. Além disso, é relevante considerar que os estudos e dados apresentados no processo registro do EHTP não são extensivos a outros produtos, tampouco deverão trazer efeitos no mercado em relação a produtos de tabaco aquecido de outros fabricantes e/ou cigarros eletrônicos. Os registros pretendidos nesses processos são específicos e intransferíveis às versões solicitadas dos produtos de tabaco aquecido da Philip Morris.

I. Resumo dos estudos apresentados no processo demonstrando que o EHTP não prejudica as políticas de prevenção à iniciação: Japão, Alemanha, EUA e a questão do preço

8. O produto de tabaco aquecido da Philip Morris (EHTP) foi desenvolvido exclusivamente para adultos fumantes que, de outra forma, continuariam fumando. Trata-se de um substituto ao cigarro e, como tal, não foi concebido para pessoas que nunca fumaram ou ex-fumantes.

---

substituição de cigarro, cigarrilha, charuto, cachimbo e similares no hábito de fumar, dependerá da apresentação de estudos toxicológicos e testes científicos específicos que comprovem as finalidades alegadas (grifos acrescentados).

9. Conforme demonstram os estudos colacionados ao pedido de registro do EHTP e nos recursos que o sucederam, a Recorrente tem tido sucesso em limitar aos adultos fumantes o interesse em relação ao produto, sem despertar interesse de não fumantes, em especial jovens, ou daqueles que cessaram o uso de produtos de tabaco.

10. Para fins de referência, o **Anexo 1** ("Relação de estudos apresentados no Recurso Administrativo para demonstrar que o produto de tabaco aquecido da Recorrente não gera iniciação") contém todos os estudos apresentados pela Recorrente, incluindo publicações independentes, acompanhados de breve resumo de seus resultados.

11. Dentre eles está pesquisa independente realizada no **Japão,** entre 2017 e 2018, quando o produto de tabaco aquecido da Philip Morris já estava sendo comercializado. O resultado aponta para a baixa prevalência do uso de tabaco aquecido entre adolescentes do ensino fundamental e médio: (i) 1,1% e 2,2% para uso alguma vez na vida; (ii) 0,5% e 0,9% para uso nos últimos 30 dias; e (iii) apenas 0,1% para uso diário. O estudo indica ainda que, na escala de uso, os cigarros combustíveis são os produtos mais usados por esse grupo populacional, seguido dos cigarros eletrônicos (produtos com os quais o EHTP não se confunde).[2]

12. Na **Alemanha**, pesquisa independente realizada em 2018, com dados reais de mercado do EHTP, demonstra que "*a experiência de uso de sistemas de tabaco aquecido é comparativamente baixa entre adolescentes (0,3%) e jovens adultos (2,5%*).[3] Para fins de comparação, o mesmo estudo indica que a experiência de uso para cigarros nesta faixa etária é de 29,9% e para os cigarros eletrônicos é de 14,5%.[4]

13. Digno de nota, também, foi o exame feito pela agência norte-americana *US Food and Drug Administration* ("FDA") de um farto dossiê científico sobre o tema submetido pela Philip Morris. O FDA concluiu que, para adultos não fumantes, os resultados "***sugerem quase nenhum interesse em experimentar o produto***",[5] enquanto para jovens adultos não fumantes, os resultados "***sugerem baixo interesse em experimentar o produto***".[6] Para ambos os grupos, o FDA afirmou que "*os resultados não geram a preocupação de que a autorização como produto de risco modificado (Modified Risk Tobacco Product, ou 'MRTP')*

---

[2] Kuwabara, Yuki. Kinjo, Aya. Fujii, Maya et al. Heat-not-burn tobacco, electronic cigarettes, and combustible cigarette use among Japanese adolescents: a nationwide population survey 2017. *In:* BMC Public Health, 2020. Disponível em: https://bmcpublichealth.biomedcentral.com/articles/10.1186/s12889-020-08916-x.

[3] Tradução livre de: *"Experience with the use of tobacco heating-systems is comparatively low among both young people (0.3%) and young adults (2.5%)*". Orth, B. Merkel, C. Rauchen bei jugendlichen und jungen erwachsenen in Deutschland. Federal Center for Health Education (BzgA), 2019, p. 9. Disponível em: https://www.bzga.de/fileadmin/user_upload/PDF/studien/Alkoholsurvey_2018_Bericht-Rauchen.pdf.

[4] Ibidem, p. 9.

[5] Tradução livre de: *"[…] suggest almost no interest in trying the product […]".* Technical Project Lead – FDA Submission - MRTPA, p. 63. Disponível em: https://www.fda.gov/media/139796/download.

[6] Tradução livre de: *"[…] suggests low interest in trying the product*". Technical Project Lead – FDA Submission - MRTPA, p. 64. Disponível em: https://www.fda.gov/media/139796/download.

proposto, geraria um interesse elevado" de experimentar o EHTP, e que "*essa descoberta é consistente com um potencial benefício para a saúde pública*".[7]

14. O FDA concluiu em seu parecer que *"as opções limitadas em termos de escolha de sabor* (tabaco e tabaco mentol) *e o preço do dispositivo IQOS pode reduzir o apelo aos jovens [...]* ***No geral, as evidências atuais indicam que o consumo de IQOS por jovens e não fumantes será baixa****"*.[8]

15. Por fim, é de se destacar que o aquecedor eletrônico – indispensável para o consumo do EHTP – tem média de preço de US$ 100,00 (dólares), o que configura inegável barreira adicional de acesso à experimentação do produto por não fumantes, em linha com os dados pós-mercado disponíveis.

II. Novos estudos confirmam que o EHTP não prejudica as políticas de prevenção à iniciação

16. Os dados referenciados no Anexo 1, com os destaques trazidos na seção anterior, são suficientemente robustos para concluir que a introdução do EHTP em diversos mercados não interferiu nos esforços de prevenção à iniciação.

17. Desde o protocolo do pedido de registro do EHTP pela Recorrente, estudos e dados adicionais independentes foram publicados confirmando o baixo interesse dos jovens pelos produtos de tabaco aquecido - situação distinta da verificada para os cigarros eletrônicos. Dentre tais estudos, destacam-se três, citados a seguir:

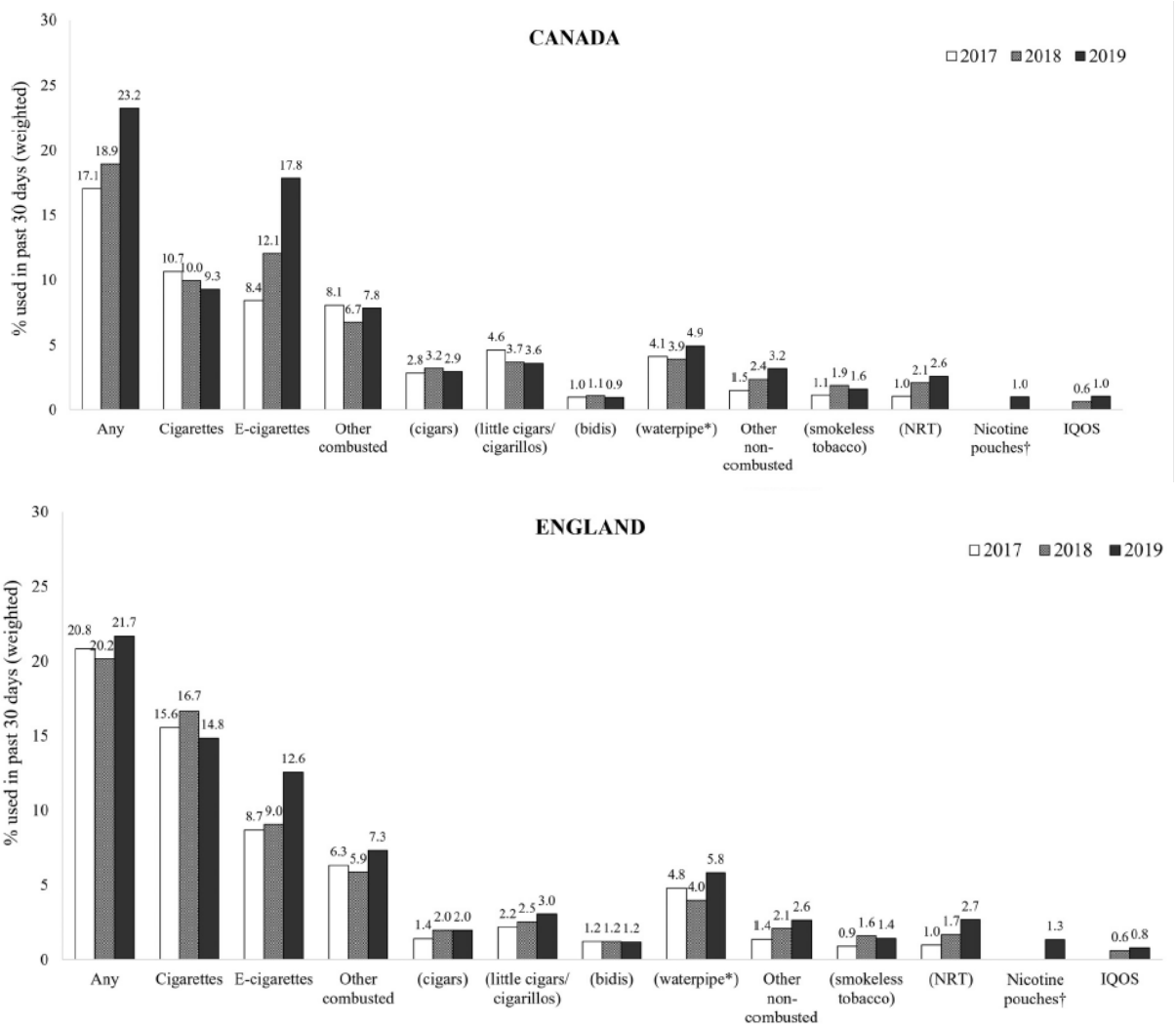
1) "*Trends and Patterns of Tobacco and Nicotine Product Use Among Youth in Canada, England, and the United States From 2017 to 2019".*[9] Trata-se de pesquisa on-line transversal, realizada entre jovens de 16 e 19 anos no Canadá, Inglaterra e Estados Unidos, com cerca de 33 mil pessoas e ao longo de uma faixa temporal de três anos. A pesquisa demonstrou:
    - Baixa prevalência do uso de IQOS (≤1,4%) e baixa prevalência geral do uso de IQOS, bidi e *pouches* de nicotina por esse público nos 30 dias anteriores (≤1,7%), o que representa um contraste significativo quando comparado aos

[7] Tradução livre de: *"the results do not raise concerns that the proposed MRTP would generate a high level of interest*" e "*This finding is consistent with a potential benefit to population health*". Technical Project Lead – FDA Submission - MRTPA. p. 64. Disponível em: https://www.fda.gov/media/139796/download.

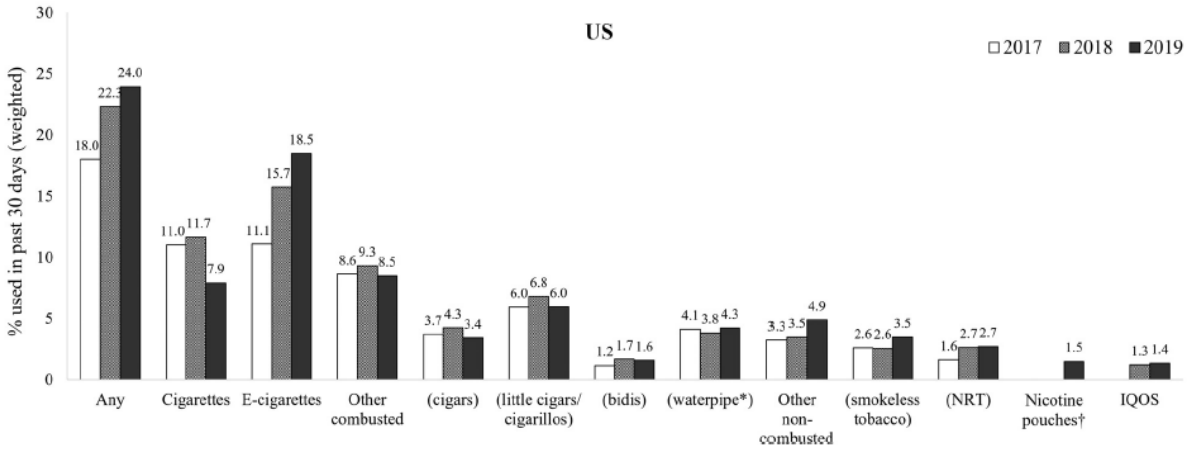
[8] Tradução livre de: *"The limited options in terms of flavor choice and the price of the IQOS device may reduce the appeal to youth [...] Overall, the current evidence indicates IQOS uptake by youth and nonsmokers will be low."* Technical Project Lead – FDA Submission – PMTA, p. 76. Disponível em: https://www.fda.gov/media/124247/download.

[9] East, Katherine A. Reid, Jessica L. Rynard, Vicki L. Hammond, David. Trends and Patterns of Tobacco and Nicotine Product Use Among Youth in Canada, England, and the United States From 2017 to 2019. *In:* Journal of Adolescent Health, setembro 2021. Disponível em http://davidhammond.ca/wp-content/uploads/2018/03/2021-ITC-Youth-Tob-Nic-Products-East-et-al.pdf.

dados de uso de cigarro eletrônico no mesmo período, conforme gráficos a seguir:[10]



[10] Ibidem, p. 5.



Figuras 1, 2 e 3 – Uso de produtos de tabaco ou nicotina nos últimos 30 dias pela amostra de jovens no Canadá, Inglaterra e Estados Unidos, respectivamente.

- Os autores concluíram que, embora o uso nos 30 dias anteriores de qualquer produto (de tabaco) tenha aumentado entre 2017 e 2019 no Canadá e Estados Unidos, *"o uso de IQOS e pouches de nicotina foi raro*".[11] O maior aumento, como demonstrado pelos gráficos acima colacionados, foi no uso de cigarros eletrônicos.
- Os autores ponderaram, ainda, que "*o uso de outros produtos combustíveis e não combustíveis foi raro entre jovens que não fumaram cigarros ou utilizaram cigarros eletrônicos nos últimos 30 dias, e a maior parte destes havia experimentado primeiramente o cigarro".*[12]

2) "*Adolescent Use of and Susceptibility to Heated Tobacco Products*".[13] Trata-se de estudo populacional transversal randomizado com alunos do 10° e 12° ano, com amostragem de mais de 150.000 adolescentes, realizado na Califórnia, cujos resultados demostraram que:
   - Embora 8,9% dos alunos do ensino médio da Califórnia já tenham ouvido falar de HTPs ou produtos de tabaco aquecido, apenas 0,67% já os havia experimentado e somente 0,20% eram usuários atuais de tais produtos.[14]
   - Dentre aqueles que nunca fumaram cigarros ou usaram cigarros eletrônicos, apenas 0,01% teriam usado produtos de tabaco aquecido nos 30 dias

[11] Ibidem, p. 1. Tradução livre de *"(...) IQOS and nicotine pouch use were rare."*
[12] Ibidem, p. 8.
[13] Li, Shuwen. Braden Katherine. Zhuang Yun-Li. Zhu Shu Hong. Adolescent Use of and Susceptibility to Heated Tobacco Products. *In:* Pediatrics, volume 148, edição 2, agosto de 2021. Disponível em: https://publications.aap.org/pediatrics/article/148/2/e2020049597/179758/Adolescent-Use-of-and-Susceptibility-to-Heated.
[14] Ibidem, p. 4-5.

anteriores, o que demonstra a baixíssima atratividade destes produtos para a população não usuária de produtos de tabaco.[15]

- Os autores indicaram, por fim, que a autorização do FDA para a comercialização de IQOS nos Estados Unidos não parece ter resultado em aumento imediato no nível de conhecimento do produto entre adolescentes.[16]
- Novamente, a situação do tabaco aquecido é distinta daquela verificada para os cigarros eletrônicos. O estudo ora referenciado, a partir de dados do Departamento de Saúde e Serviços Sociais norte-americano (*US Department of Health and Social Services*), indica que a prevalência do uso de cigarros eletrônicos dentre os alunos do ensino médio nos Estados Unidos era de 27,5% em 2019[17] – realidade muito distante dos números verificados para o tabaco aquecido.

3) "*Heated Tobacco Product Awareness, Use, and Perceptions in a Sample of Young Adults in the United States*".[18] Trata-se de estudo que analisou em seis cidades dos Estados Unidos os dados de jovens adultos na faixa etária dos 18 aos 34 anos, dos quais 24,1% fumavam cigarros e 32,7% usavam cigarros eletrônicos, e concluiu que:

- Dentro da amostra selecionada, 9,7% dos jovens já haviam ouvido falar de HTPs ou produtos de tabaco aquecido, sendo que 3,5% já havia experimentado tais produtos e 2,4% relatou tê-los comprado no ano anterior, o que os autores consideraram como taxas baixas de conhecimento, uso e intenção de uso. [19]
- A suscetibilidade de uso seria maior para os que já são usuários de tabaco.

18. É de se destacar que esses novos estudos não fazem distinção entre produtos de tabaco com ou sem mentol em sua composição, mas sim abordam os produtos de tabaco aquecido de forma mais ampla.

19. Em relação as duas versões de produtos de tabaco aquecido com mentol (HEETS TURQUOISE SELECTION e HEETS PURLE WAVE) que estão em análise dessa Diretoria, vale ressaltar que possuem o objetivo exclusivo de alcançar os adultos fumantes de cigarros mentolados. A Recorrente entende que, enquanto for permitida a comercialização de cigarros mentolados, deveria também ser permitida a comercialização dos produtos de

[15] Ibidem, p. 5.
[16] Ibidem, p. 6.
[17] Ibidem, p. 2.
[18] Berg, Carla J. Room, Katelyn F. Patterson, Brooke. Wysota, Christina N. Heated Tobacco Product Awareness, Use, and Perceptions in a Sample of Young Adults in the United States. In: Nicotine & Tobacco Research, volume 23, edição 11, novembro de 2021. Disponível em: https://academic.oup.com/ntr/article-abstract/23/11/1967/6208279?redirectedFrom=fulltext.
[19] Ibidem, p. 4; 8.

tabaco aquecido com mentol, de forma a não privar os adultos fumantes de substituírem os seus cigarros mentolados por uma alternativa equivalente sem combustão.

20. Por fim, a Recorrente replicou em cinco cidades brasileiras um estudo similar ao apresentado ao FDA durante o processo de registro do EHTP nos Estados Unidos. O estudo "*Avaliação quantitativa da intenção de usar IQOS entre adultos no Brasil*",[20] possui design de 4 braços, randomizado, e englobou um total de 1920 adultos fumantes de 18 a 64 anos.

21. Seguindo as mesmas orientações do FDA em termos de melhores abordagens para avaliar a "intenção de tentar" e a "intenção de usar" dos participantes, os dados obtidos demostram que, dos adultos que nunca fumaram, 94% a 100% nunca consideraria o uso de do EHTP.[21]

22. Dentre os adultos fumantes que já consomem produtos de tabaco regularmente, a mesma intenção aumenta na variação de 14,2%, conforme os diferentes estímulos apresentados, demonstrando que o produto apenas atrai o público fumante.[22]

23. Já dentre os adultos de 18 a 64 anos que nunca fumaram, quando se compara a intenção de uso de tabaco aquecido e cigarro eletrônico, em braço randômico de exposição considerando o atual modelo brasileiro das advertências sanitárias, a intenção de uso do produto de tabaco aquecido é significativamente menor do que a intenção de uso de cigarros eletrônicos (0,8% versus 2,5%, respectivamente).[23]

24. De modo semelhante aos estudos globais, o estudo realizado no Brasil revelou que a intenção de usar o produto de tabaco aquecido entre não iniciados ou que cessaram o uso de cigarros (adultos não fumantes ou ex-fumantes) é baixa e semelhante a de fumar cigarros. A intenção de uso é significativa apenas entre adultos já iniciados (fumantes), o que é desejável sob a ótica da substituição de cigarro convencional.[24]

[20] Rodrigues, David. Global Forum of Nicotine, junho, 2021. Disponível em: https://www.pmiscience.com/whats-new/pmi-science-at-gfn-2021/david-rodrigues.
[21] Ibidem.
[22] Ibidem.
[23] Ibidem.
[24] Ibidem.

III. Conclusão

25. Os estudos apresentados com o pedido de registro, cujas conclusões estão em linha com aquelas de novas publicações independentes, atestam dois fatos constatados nos diversos mercados em que o EHTP está disponível: (i) o sistema composto pelo tabaco aquecido **HEETS** e seu aquecedor **IQOS** alcança o público-alvo pretendido, isto é, adultos fumantes; e (ii) o EHTP **não gera interesse entre jovens, aqueles que nunca experimentaram produtos de tabaco ou nicotina, ou os que já cessaram o uso de cigarros**.

26. A inserção do produto de tabaco aquecido da Philip Morris HEETS e seu aquecedor IQOS no mercado brasileiro, portanto, não só permitirá ao adulto fumante substituir os cigarros por uma alternativa de menor toxicidade, como o fará sem prejudicar as atuais políticas de prevenção e controle do tabagismo no Brasil, o que inclui os esforços para evitar a iniciação de jovens.

Cordialmente,

Santa Cruz do Sul, 4 de fevereiro de 2022.

Restrito dado pessoal (art. 46 da Lei 13709/2018).

LETICIA WEIS

Anexo 1 - Relação de estudos apresentados no Recurso Administrativo para demonstrar que o produto de tabaco aquecido da Recorrente não gera iniciação.

Estudo	País	Destaques e Conclusões
Kotz, Daniel. Kastaun, Sabrina. E-Zigaretten und Tabakerhitzer: repräsentative Daten zu Konsumverhalten und assoziierten Faktoren in der deutschen Bevölkerung (die DEBRA-Studie). *In:* Bundesgesundheitsblatt Gesundheitsforschung Gesundheitsschutz, 2018, vol. 61.[25]	Alemanha	A partir de pesquisa realizada com pessoas de 14 anos ou mais, a prevalência estimada do uso de EHTP em 2016 e 2017, entre fumantes ativos e ex-fumantes que haviam deixado de fumar há menos de 12 meses, foi de 0,3% no intervalo de 30 dias anteriores à pesquisa e 6,0% considerando-se o uso em qualquer momento da vida. Entre os fumantes atuais e ex-fumantes recentes que eram jovens (14-17 anos), as prevalências foram de 0,0% ou 6,4%, respectivamente
Orth, B. Merkel, C. Rauchen bei jugendlichen und jungen erwachsenen in Deutschland. Federal Center for Health Education (BzgA), 2019.[26]	Alemanha	Resultado da pesquisa de consumo de álcool e tendências de 2018, realizada pelo Centro Federal Alemão de Educação em Saúde com 7.002 adolescentes (idades entre 12-17 anos) e jovens adultos (idades entre 18-25 anos) estimou que 0,3% dos adolescentes e 2,5% dos jovens adultos relataram ter feito uso de EHTP alguma vez na vida, enquanto 0,1% dos adolescentes e 0,5% dos jovens adultos relataram o uso de EHTP durante os últimos 30 dias.
Sutanto, Edward. Miller, Connor. Smith, Danielle M. et al. Prevalence, use behaviors, and preferences among users of heated tobacco products: Findings from the 2018 ITC Japan Survey. *In:* International Journal of Environment Research and Public Health, 2019.[27]	Japão	Pesquisa com abrangência nacional, verificou que, em adultos com 20 anos ou mais, a prevalência de uso de EHTP foi de 2,7% para uso pelo menos uma vez por mês, sendo que apenas 1,0% dos usuários de EHTP nunca haviam fumado antes.
Kuwabara, Yuki. Kinjo, Aya. Fujii, Maya et al. Heat-not-burn tobacco, electronic cigarettes, and combustible cigarette use among Japanese adolescents: a nationwide population survey 2017. *In:* BMC Public Health, 2020.[28]	Japão	Pesquisa de âmbito nacional, realizada em 2017 e 2018, chegou aos seguintes percentuais de prevalência do uso de EHTP entre alunos do ensino fundamental e do ensino médio, respectivamente: (i) 1,1% e 2,2% para uso de EHTP alguma vez na vida; (ii) 0,5% e 0,9% para uso de EHTP nos últimos 30 dias; e (iii) apenas 0,1% e 0,1% para uso diário de EHTP.
Kim J, Yu H, Lee S, Paek YJ. Awareness, experience, and prevalence of heated tobacco product, IQOS, among young Korean adults. *In:* Tob Control, novembro de 2018.[29]	Coréia do Sul	Pesquisa conduzida com jovens adultos entre 19 e 24 anos, realizada após três meses da introdução do IQOS no mercado sul coreano, concluiu que apenas 0,7% de pessoas que nunca haviam fumado experimentaram o EHTP ao menos uma vez na vida e 0% dessas pessoas usaram o EHTP nos 30 dias anteriores.
Hwang, Jon Hyun. Ryu, Dong Hee. Park, Soon-Woo. Heated tobacco products: Cigarette complements, not substitutes. Drug Alcohol Dependence, 2019.[30]	Coréia do Sul	Em 2018, pesquisa de abrangência nacional conduzida entre alunos do ensino médio e fundamental verificou que a prevalência do uso de EHTP nos 30 dias anteriores foi de 0,01% entre usuários que nunca haviam fumado e de 0,41% em ex-fumantes.
Delgrande Jordan, Marina. Schneider, Eva. Eichenberger, Yvonne et al. La consommation de substances psychoactives des 11 à 15 ans en Suisse – Situation en 2018 et évolutions depuis 1986. Rapport de recherche n°100, Addiction Suisse, 2019.[31]	Suiça	Uma pesquisa nacional realizada em 2018 com alunos de escola pública entre 11 e 15 anos chegou à conclusão de que 1,7% dos entrevistados haviam experimentado EHTP alguma vez na vida e 1,1% haviam usado EHTP pelo menos uma vez nos últimos 30 dias.

[25] Disponível em: https://link.springer.com/article/10.1007%2Fs00103-018-2827-7. Esse estudo completo está disponível em alemão, porém a Recorrente está à disposição para providenciar uma tradução (livre) para o inglês.
[26] Disponível em: https://www.bzga.de/fileadmin/user_upload/PDF/studien/Alkoholsurvey_2018_Bericht-Rauchen.pdf.
[27] Disponível em: https://www.mdpi.com/1660-4601/16/23/4630.
[28] Disponível em: https://bmcpublichealth.biomedcentral.com/articles/10.1186/s12889-020-08916-x.
[29] Disponível em: https://tobaccocontrol.bmj.com/content/tobaccocontrol/27/Suppl_1/s74.full.pdf.
[30] Disponível em: https://doi.org/10.1016/j.drugalcdep.2019.107576.
[31] Disponível em: https://www.addictionsuisse.ch/fileadmin/user_upload/DocUpload/HBSC-2018-rr-100.pdf. Esse estudo completo está disponível em francês, porém a Recorrente está à disposição para providenciar uma tradução (livre) para o inglês.

Tabaco Aquecido no Processo de Revisão da RDC 46/09

Necessidade de Complementação da AIR sobre DEFs

A Diretoria Colegiada aprovou o Relatório Final de AIR **com a complementação da instrução de tópicos que demandem maior exaurimento de análise** *(votos dos Diretores Dr. Rômison Mota e Dr. Alex Campos)*

Pontos que acreditamos necessitar de instrução complementar

INICIAÇÃO:

O relatório não separa os dados de iniciação entre o tabaco aquecido e o cigarro eletrônico, produtos substancialmente diferentes.

PREVALÊNCIA DE USO:

O relatório final não reconhece que existe atualmente uma alta prevalência no uso dos cigarros eletrônicos.

QUALIDADE DAS EVIDÊNCIAS:

Generaliza as evidências entre os DEFs e classifica as referentes ao tabaco aquecido como de baixa / baixíssima qualidade.

CESSAÇÃO:

O relatório desconsidera a finalidade do tabaco aquecido em substituir os cigarros.

TOXICIDADE:

A indicada redução tóxica apontadas por estudos científicos sobre o tabaco aquecido foi desconsiderada na AIR.

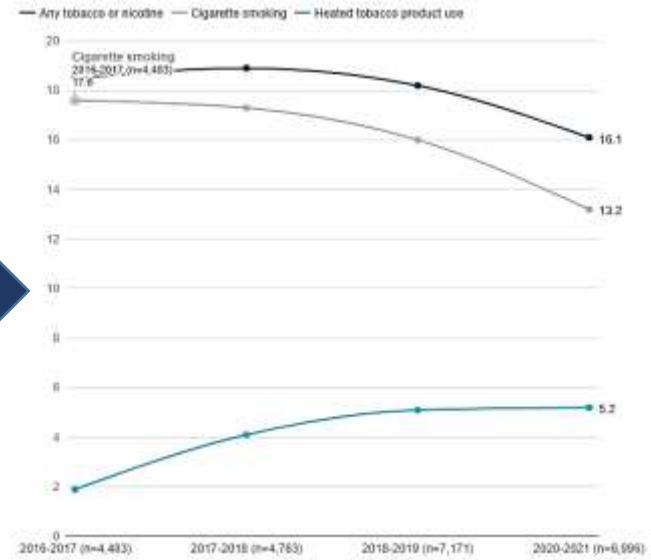
INCOÊRENCIA REGULATÓRIA:

A AIR descarta sem a devida análise a alternativa de regular os produtos.

Dados incompletos (que induzem a erro) sobre a iniciação do tabaco aquecido

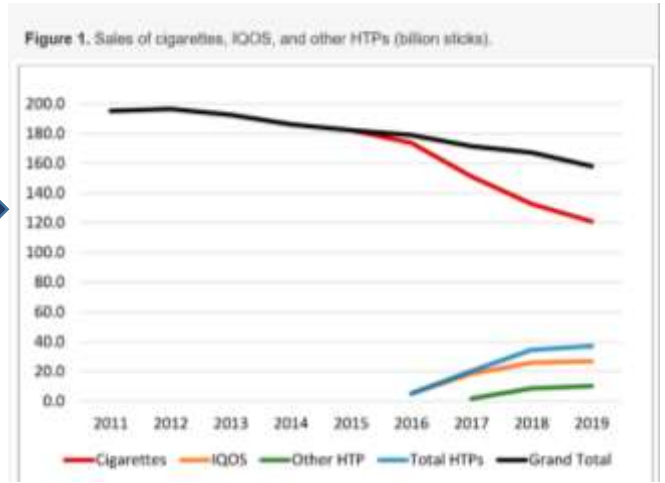
Dados GGTAB

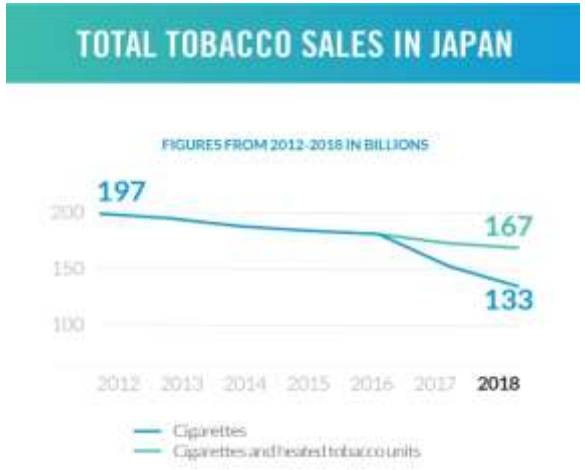




Iniciação ou Substituição?

Estudos Completos





Estudos independentes mostram que a introdução do IQOS no Japão resultou na diminuição da venda de cigarros, sem alterar a tendência de queda do consumo total de tabaco.

"A introdução do IQOS provavelmente reduziu a venda de cigarros no Japão."

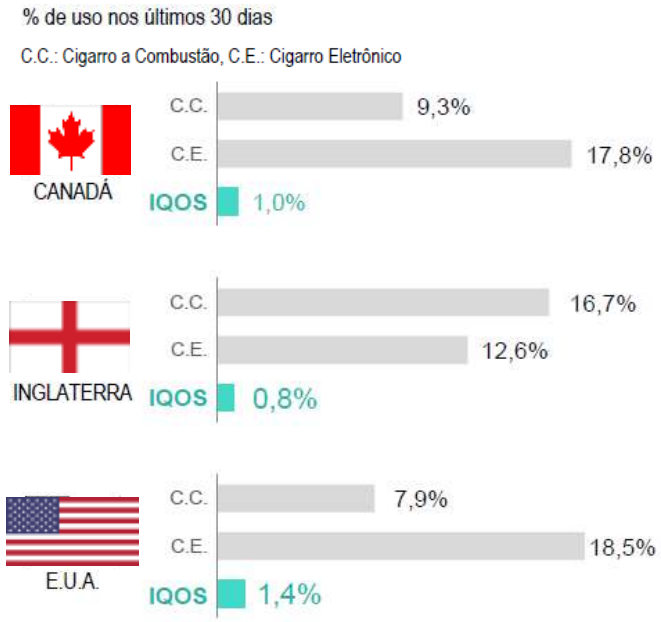
IJERPH | Free Full-Text | What Is Accounting for the Rapid Decline in Cigarette Sales in Japan? | HTML (mdpi.com)

https://tobaccocontrol.bmj.com/content/early/2019/06/11/tobaccocontrol-2019-054998

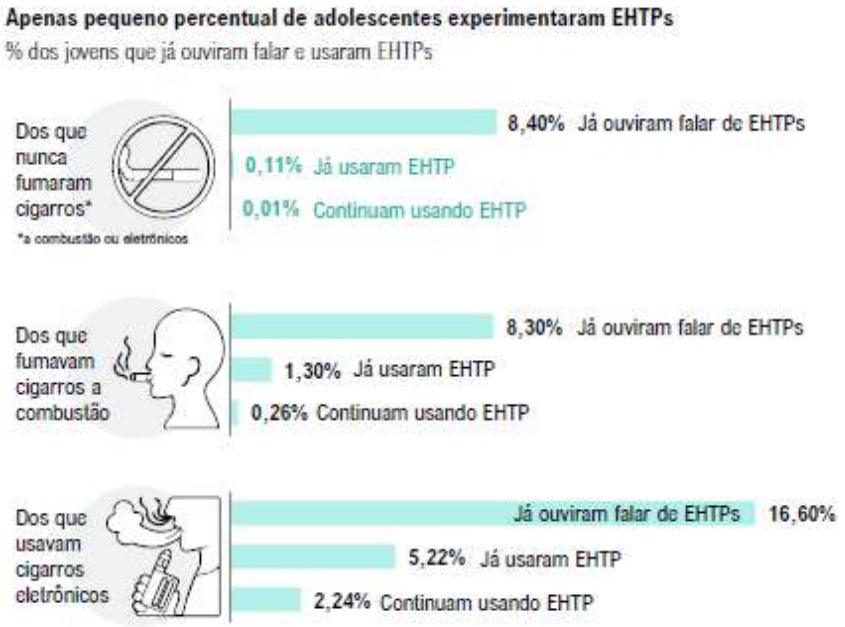
Estudos independentes apresentados no processo afastam iniciação de jovens pelo tabaco aquecido

Dados Reais de Mercado

Estudo conduzido em três países com mais de 35 mil jovens entre 16 e 19 anos de 2017 a 2019 (link)

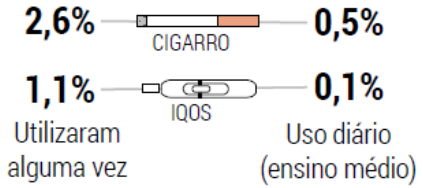


Estudo conduzido nos EUA com mais de 150 mil alunos do ensino médio entre 15 e 18 anos de set.2019 a mar.2020 (link)

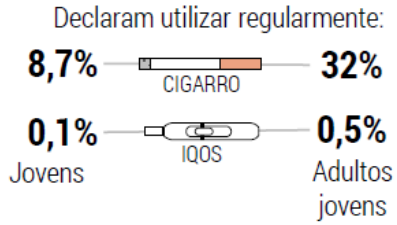


Estudos Realizados por Órgãos Governamentais

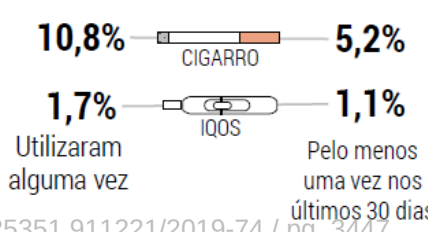
Japão, estudo com 60 mil alunos do ensino fundamental e médio, 2018
(Ministério da Saúde Japonês)



Suíça: pesquisa nacional com alunos de 11-15 anos, 2018
(Addiction Suisse Lausanne)



Alemanha, estudo entre jovens e adultos jovens, 2019
(Ministério Federal da Saúde Alemão)



O Relatório Final aponta que o uso de DEFs está controlado

"*É importante reforçar que* ***os DEF não estão disseminados no Brasil****, como alegam os atores que pleiteiam a sua regularização no país.*" – pg. 231

"***a prevalência de uso de DEF no Brasil (0,64%) é uma das mais baixas mundialmente*** *(....). Esta prevalência aumentou entre 2015 (0,92%) e 2019 (2,38%), mas ainda assim permanece baixa, principalmente quando comparada a outros países.*" - pg. 232

Realmente não estamos diante de uma epidemia de DEFs?

Diretor Rômison: "diante do cenário que observamos atualmente, caracterizado pela **ampla oferta de tais produtos na internet e em comércios de rua**, não basta apenas manter a proibição já estabelecida pela Anvisa."

Diretor Alex: "a presença desses produtos na vida social aponta para um fenômeno sem adequado controle. **É possível encontrar esses produtos, disponíveis para venda, em todos os recônditos do Brasil**. Não há, é fato, até aqui, uma política efetiva que se contraponha a esse fenômeno. A venda é deliberada. (...) É derrame de produtos no Brasil, de difícil controle (...). Estive recentemente também no CORREIOS (PR). Por lá chegam, diariamente, mais de 300 mil encomendas (...) Entre janeiro de 2021 e abril 2022 foram fiscalizados, pela Anvisa, 120 mil processos de importação dessa espécie, e 18 mil importações de cigarro eletrônico foram proibidas."

Sugestão: Instruir o processo com dados de apreensões, consultas à Receita e a Polícia Federal, etc.

Quanto ao **Tabaco Aquecido** não existe disseminação de importações e/ou uso no Brasil.

Será que toda evidência científica sobre o tabaco aquecido é de baixa qualidade?

O principal produto de tabaco aquecido (Heets/IQOS) possui **evidências científicas robustas e independentes** apresentadas à Anvisa no processo de revisão da RDC 46/09.

Diversas agências/órgãos de governo já avaliaram o Heets/IQOS e apontam conclusões de alta qualidade científica:

- Instituto Federal de Avaliação de Risco (link)
- FDA (Durante a sua avaliação, foram produzidos dados sobre o tabaco aquecido Heets/IQOS (link)
- Comitê de Toxicologia - 2017 e Ministério da Saúde – 2018 (link 1 e link 2)
- Departamento Nacional de Saúde (link)

No próprio relatório da USP utilizado como fonte na AIR há trechos sobre a redução de risco para fumantes que substituírem o cigarro pelo tabaco aquecido apontado por agências internacionais.

> *"**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". (página 106 do relatório da USP)*

Incoerência de se regular o cigarro e proibir o tabaco aquecido

Atualmente **220 marcas de cigarros** possuem autorização de comercialização concedida pela Anvisa.

No mesmo sentido, **160 marcas de Narguilé** também possuem autorização de comercialização;

- 140 possuem clara identificação de sabores diferentes do tabaco, como doces e frutas

Tutti Frutti 

Timão 

Ursinho Gummy 

Enquanto os cigarros e o Narguilé são sabidamente prejudiciais à saúde, o tabaco aquecido pode reduzir os riscos inerentes ao ato de fumar.

- Ainda que se questione toda a ciência que aponta nesta direção, proibir um produto análogo a outro devidamente registrado pela agencia afronta a Lei de Liberdade Econômica

<u>Se os apontamentos constantes do AIR forem convalidados é incoerente que a Anvisa continue autorizando produtos de tabaco de qualquer tipo, uma vez que todos eles apresentam riscos à saude – riscos estes, superiores aos do tabaco aquecido.</u>

Importância que a nova regulamentação se mantenha aberta à avaliação de novas tecnologias

Nas palavras dos diretores:

Sabemos também que o desenvolvimento tecnológico sempre caminha à frente da regulação. Por esse motivo, a Anvisa deve permanecer atenta e diligente, de modo a avaliar as novas evidências que são produzidas quase que diariamente sobre o assunto.

Dir. Rômison Mota

(...) que as discussões inauguradas na data de hoje, deflagrem amplo, profundo e disseminado debate social, institucional e político no sentido de enfrentar os enormes desafios que as novas formas e hábitos pelo fumo apresentam.

Dir. Alex Machado

Que seja mantido na pauta o acompanhamento internacional da questão e aprimorada a regulação sempre que novas evidências científicas estiverem disponíveis.

Dir. Meiruze Sousa

As conquistas de controle do tabagismo no Brasil são resultado da política regulatória implementada ao longo dos últimos 20 anos.

As restrições, controles e fiscalizações aplicadas ao cigarro tradicional se provaram eficazes para a redução da prevalência de uso.

A proibição absoluta de novas categorias é contrária à convergência regulatória com outras agências e impossibilita inovações que podem se provar de interesse social.

Importante garantir, ainda que em caráter de exceção, que a Anvisa possa cumprir seu papel de promover a análise de novas tecnologias.

E-mail apresentação Phillip Morris Tabaco aquecido (2059154) SEI 25351.911221/2019-74 / pg. 3451

Obrigado

2022

Dispositivos Eletrônicos para Fumar - DEFs

OS 01/2022 GGTAB (PARTE 1)

ATUALIZAÇÃO OS 001/2020

Prof. Wanderley Bernardo INOVA-HC-FMUSP

ÍNDICE

TÓPICO	PÁGINA
INTRODUÇÃO	02 a 05
OBJETIVO	06
MÉTODO	07 a 10
RESULTADOS	10
RESULTADOS POR QUESTÃO PROBLEMA	11
QUESTÃO 1	11 a 18
QUESTÃO 2	18 a 21
QUESTÃO 3	22 a 23
QUESTÃO 4	23 a 27
QUESTÃO 5	28 a 30
QUESTÃO 6	31 a 58
QUESTÃO 7	58 a 81
SÍNTESE DA EVIDÊNCIA	82 a 85
REFERÊNCIAS	85 a 95

Parecer USP - OS 01/2022- PARTE I GGTAB (DEF) (2782225) SEI 25351.911221/2019-74 / pg. 3454

INTRODUÇÃO

Os produtos de cigarro eletrônico ou vaporizador ou dispositivos eletrônicos para fumar (DEFs) podem ser usados para fornecer nicotina, cannabis (THC, CBD), aromatizantes, produtos químicos e outras substâncias. Eles são conhecidos por muitos nomes diferentes e vêm em muitos formatos, tamanhos e tipos de dispositivos. Os dispositivos eletrônicos para fumar podem ser referidos como: E-cigs; vapes; vape pens; dab pens, dab rigs, tanks, mods, pod-mods; electronic nicotine delivery systems (ENDS). O uso de e-cigarette, ou produtos vaping, é muitas vezes referido como “vaping” ou “juuling.” E-cigarette, ou produtos vaping usados para “dabbing” são muitas vezes chamados de canetas “dab” (1).

A evolução do cigarro eletrônico, ou produtos de vaporização pode ser sinteticamente descrita da seguinte forma (1):
1ª geração: E-cigarros descartáveis
2ª geração: E-cigarros com cartucho pré-carregado ou recarregável
3ª geração: Tanques ou Modificáveis (recarregáveis)
4ª geração: Cápsulas Modificáveis (pré-preenchidos ou recarregáveis)

O que são os dispositivos eletrônicos para fumar (cigarros eletrônicos)? (2)
Os cigarros eletrônicos são uma ampla classe de produtos usados para aquecer e vaporizar um líquido para produzir um aerossol inalado pelo usuário. Cada produto pode ser parecido com seu fornecedor de tabaco antecessor, ou ter uma forma completamente nova, parecida com ferramentas comuns e dispositivos de tecnologia modernos. Esses dispositivos são alimentados por bateria e contêm uma grande variedade de líquidos. Como já observado os líquidos podem conter nicotina, aromatizantes apenas, cafeína, vitamina B-12, concentrados de maconha e aditivos, como substâncias psicotrópicas e opióides (por exemplo, fentanil), além de substâncias que produzem o aerossol real quando aquecido.

As primeiras gerações de dispositivos de cigarro eletrônico variam de dispositivos que se assemelham a um cigarro real à dispositivos maiores em forma de cilindro e à dispositivos de tanque modificáveis. Os dispositivos nessas classes podem ser descartáveis ou recarregáveis e usam uma variedade de e-

Parecer USP - OS 01/2022- PARTE I GGTAB (DEF) (2782225) SEI 25351.911221/2019-74 / pg. 3455

líquidos. Os usuários ajustam tanques, atomizadores, bobinas e materiais de absorção, além de acessórios para dispositivos modificáveis, conhecidos como “mods” de caixa, para ter controle sobre a aparência do dispositivo, bem como a quantidade e a espessura do vapor [2].

Os dispositivos mais atuais são sistemas de pod. Esses dispositivos usam um cartucho, ou cápsula, cheio de e-líquido. A cápsula é inserida no dispositivo eletrônico e está pronta para uso. A maioria dos cartuchos são sistemas fechados, não são recarregáveis e contêm a mesma quantidade de nicotina que 20 ou mais cigarros. Uma vez usado, o pod é jogado fora e outro pod é inserido no dispositivo. Algumas marcas populares de dispositivos de pod entre adolescentes são JUUL, Phix, Nobu e Suorin. Os dispositivos continuam a evoluir e muitos agora incorporam tecnologias atuais, como anexos de telefone celular, alto-falantes embutidos e o uso de Bluetooth. O JUUL, como muitos dispositivos de vaping de pod mais recentes, é pequeno e delgado, lembrando uma unidade flash, recarrega em uma porta de barramento serial universal, é facilmente escondida, e é um dos dispositivos mais populares entre os adolescentes [2].

Muitos sistemas baseados em pod são frequentemente chamados de JUUL, independentemente do nome real dos dispositivos, e adolescentes e jovens se referem ao uso desses dispositivos como "JUULing" ou "ripagem". “Gotejamento” é outro termo usado quando se goteja o e-líquido diretamente em uma bobina para aumentar o vapor produzido. “Dabbing” e “cannavaping” são termos usados para o aquecimento do hash butano ou uma resina concentrada chamada “cera”, que é então vaporizada e inalada [2].

Existem ainda os produtos de tabaco ‘aquecem-não-queimam’ (HnB) que também são dispositivos eletrônicos de fumar que aquecem o tabaco processado em vez de queimá-lo para supostamente entregar um aerossol com menos tóxicos do que na fumaça do cigarro. Os sistemas HnB comercialmente disponíveis como o “glo” ou “IQOS” incluem um carregador, um suporte e bastões de tabaco, plugues ou cápsulas. Inseridos no suporte, os bastões de tabaco são aquecidos eletronicamente produzindo um elemento de aquecimento

Parecer USP - OS 01/2022- PARTE I GGTAB (DEF) (2782225) SEI 25351.911221/2019-74 / pg. 3456

controlado. Outros produtos, como o “iFuse” ou “Ploom Tech” produzem vapor de uma fonte não-tabaco e o passam por um tampão de tabaco para absorver o sabor e a nicotina. Os produtos HnB buscam um nicho entre o fumo de tabaco combustível e os cigarros eletrônicos (e-cigarros) que vaporizam a nicotina suspensa em umectantes [3].

Em 2014, cerca de 90% da produção mundial de tecnologia e produtos de cigarros eletrônicos vinha da China continental, principalmente da província de Guangdong e da província de Zhejiang. As vendas de cigarros eletrônicos nos Estados Unidos aumentaram rapidamente desde 2007. A ampla publicidade por meio de comerciais de televisão e de anúncios impressos de marcas populares, muitas vezes apresentando celebridades, contribuiu para um grande aumento no uso de cigarros eletrônicos por adultos e jovens desde 2010. Além disso, o marketing através da mídia social, bem como outras formas de marketing na Internet, foi empregado para comercializar esses dispositivos [4].

Em 2013, cerca de 13,1 milhões de alunos do ensino fundamental e médio conheciam os cigarros eletrônicos. De acordo com dados da Pesquisa Nacional de Tabaco para Jovens, em 2011 a prevalência do uso atual de cigarro eletrônico (definido como uso durante pelo menos 1 dia nos últimos 30 dias) entre estudantes do ensino médio era de 1,5%; a prevalência aumentou dramaticamente, no entanto, para 16% em 2015, ultrapassando a taxa de uso de cigarro convencional entre alunos do ensino médio. Isso equivale a 2,4 milhões de alunos do ensino médio e 620.000 alunos do ensino médio que usaram um cigarro eletrônico pelo menos uma vez nos últimos 30 dias em 2015[4].

Essas tendências geraram grande preocupação e discussão nas comunidades de saúde pública, incluindo agências estaduais e nacionais, organizações profissionais e administradores e professores de escolas. A principal preocupação é o potencial de dependência da nicotina entre não fumantes, especialmente jovens e adultos jovens. A diversidade e a novidade dos cigarros eletrônicos no mercado e as inovações contínuas de produtos tornam as avaliações dos efeitos biológicos dos cigarros eletrônicos atuais sob as

Parecer USP - OS 01/2022- PARTE I GGTAB (DEF) (2782225) SEI 25351.911221/2019-74 / pg. 3457

condições reais de uso - como sua nocividade em longo prazo - difíceis de medir. Ainda há perguntas sem resposta sobre o perfil de risco desses dispositivos, seu uso potencial por jovens como um primeiro passo para outros produtos com ou sem nicotina, e seu impacto total na saúde pública. Alguns destacam o potencial de produtos alternativos de nicotina para servir como um substituto para os cigarros convencionais e, portanto, uma ferramenta de redução de danos. Outros alertam que o uso de produtos alternativos de nicotina pode se tornar uma ponte que pode levar a um maior uso de produtos de tabaco - incluindo o uso de produtos duplos ou múltiplos - ou iniciar a dependência de nicotina entre não fumantes, especialmente jovens [(4)].

A publicidade e o marketing de cigarros eletrônicos geram ceticismo entre profissionais de saúde pública e legisladores, que notam muitas semelhanças com as alegações de publicidade e táticas promocionais usadas por décadas pela indústria do tabaco para vender produtos de tabaco convencionais. Os cigarros eletrônicos são comercializados com uma variedade de mensagens não comprovadas de saúde e cessação. Outra fonte importante para a promoção do cigarro eletrônico são as mídias sociais, como Twitter, Facebook, YouTube e Instagram. O amplo marketing e defesa por meio de vários canais amplia a exposição a mensagens e produtos de marketing de cigarros eletrônicos; tal atividade pode encorajar não fumantes, particularmente jovens e adultos jovens, a perceber o uso de cigarros eletrônicos como socialmente normativo. A abundância de publicidade não regulamentada é particularmente preocupante, já que a exposição à publicidade de produtos de tabaco entre os jovens está associada ao tabagismo de forma dose-resposta [(4)].

Cada componente dos dispositivos eletrônicos de fumar tem o potencial de afetar os resultados de saúde de forma independente, e também podem interagir para criar uma influência diferente da soma de suas partes individuais, representando um desafio para a pesquisa nesta área. Atualmente, uma terminologia diversa e não padronizada é usada para se referir a dispositivos de cigarro eletrônico, seus componentes e seu uso. Esta nomenclatura não padronizada apresenta um desafio chave para a vigilância dos produtos de cigarros eletrônicos e para a análise de padrões de uso [(5)].

Parecer USP - OS 01/2022- PARTE I GGTAB (DEF) (2782225) SEI 25351.911221/2019-74 / pg. 3458

OBJETIVO

Este produto (OS 01/2022– GGTAB – Parte 1 – Atualização da OS 001/2020) será dividido em duas partes, sendo que esta primeira parte tem como objetivo atualizar a resposta fornecida pela OS 001/2020 a 7 questões problema descritas a seguir, incorporando a evidência científica gerada e publicada posteriormente (período de 2020 a 2022).

1. Quais são e quantos dispositivos eletrônicos para fumar (DEF) existem atualmente no mercado? Como esses produtos podem ser categorizados?

2. Dentre eles, quais são os DEF utilizados para vaporização de ervas secas? Como esses produtos podem ser categorizados?

3. Há dispositivos eletrônicos que permitam ao usuário preparar o que irá fumar (considerados dispositivos abertos)?

4. Quais são os princípios de funcionamento dos dispositivos eletrônicos para fumar?

5. Quais são as diferenças entre os dispositivos eletrônicos abertos (o próprio usuário prepara o que vai fumar) e os dispositivos fechados (com refis industrializados)?

6. O que os diferentes tipos de refis dos dispositivos eletrônicos para fumar têm em sua composição? Quais são as substâncias encontradas nas emissões destes produtos?

7. É possível verificar segmentação de público alvo ligado ao tipo de Dispositivo Eletrônico comercializado?

Parecer USP - OS 01/2022- PARTE I GGTAB (DEF) (2782225) SEI 25351.911221/2019-74 / pg. 3459

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 nas diferentes populações.

Critérios de elegibilidade dos estudos selecionados

Os critérios de elegibilidade para este produto (OS 01/2022– GGTAB – Parte 1 – Atualização da OS 001/2020) foram:

- Pacientes (crianças, adolescentes, jovens, jovens adultos, adultos, gestantes) em uso de ou expostos aos aerossóis de dispositivos de fumar (DEF);
- As intervenções de “heat-not-burn” apesar de incluídas nos DEFs não serão avaliadas com profundidade e totalidade, devendo sê-lo em outra avaliação específica e dedicada ao tema;
- 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)[6], Centers for Disease Control and Prevention (CDC)[7], World Health Organization (WHO)[8], European Medicine Agency (EMEA)[9], Public

Parecer USP - OS 01/2022- PARTE I GGTAB (DEF) (2782225) SEI 25351.911221/2019-74 / pg. 3460

Health Agency of Canada (Canada.ca)[10], Australian Government Departament of Health[11], Public Health England[12], National Health System (NHS)[13]].

Estratégias de busca utilizadas (por fontes de informação acessadas)

Medline
((Smoking Devices OR Smoking Device) OR (Electronic Nicotine Delivery Systems OR (Electronic Cigarettes OR Electronic Cigarette OR E-Cigarettes OR E Cigarettes OR E-Cigarette OR E Cigarette OR E Cig OR E-Cigs OR E Cigs OR E-Cig) OR (Vaping OR Vape OR Vapes))

Embase
(Electronic Cigarettes OR Electronic Cigarette OR E-Cigarettes OR E Cigarettes OR E-Cigarette OR E Cigarette OR E Cig OR E-Cigs OR E Cigs OR E-Cig)

Lilacs, Central Cochrane e Busca cinzenta (Scholar)
(Electronic Cigarettes OR Electronic Cigarette)

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 de dispositivos eletrônicos para fumar.

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. e o desenho de estudo, na dependência da categoria da pergunta a ser respondida;

Parecer USP - OS 01/2022- PARTE I GGTAB (DEF) (2782225) SEI 25351.911221/2019-74 / pg. 3461

- 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);
- As intervenções de "heat-not-burn" apesar de recuperadas nas estratégias de busca utilizadas para os DEFs, não serão incluídas e avaliadas com profundidade e totalidade neste produto, devendo sê-lo em outra avaliação e produto específicos e dedicados ao tema.

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 [14];

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[15] e Joanna Briggs [16], respectivamente.

Parecer USP - OS 01/2022- PARTE I GGTAB (DEF) (2782225) SEI 25351.911221/2019-74 / pg. 3462

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 [17] 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 001/2020, esta será mantida com a observação **"Inalterada"**.

RESULTADOS

Foram recuperados nas bases de informação científica virtuais um total de **32.523**, sendo na base Medline 28.179 publicações, na Embase 3.325, na Lilacs 39, na Central Cochrane 570 e no Google Scholar 410. Após avaliação inicial pelo título foram selecionados **5.471** trabalhos. Destes e nas buscas manual e

Parecer USP - OS 01/2022- PARTE I GGTAB (DEF) (2782225) SEI 25351.911221/2019-74 / pg. 3463

cinzenta foram incluídos para sustentar esta avaliação (OS 01/2022– GGTAB – Parte 1 – Atualização da OS 001/2020) **60 trabalhos**[1-5, 18-72], sendo 42 na atualização. Os estudos recuperados, selecionados, incluídos e excluídos (com motivos) no processo de atualização estão dispostos na Tabela 1/OS 01/2022 – Parte 1 (atualização OS 01/2020). O processo de recuperação, seleção, inclusão e exclusão está ilustrado no diagrama de fluxo (Figura 1/ OS 01/2022 – Parte 1 (atualização OS 01/2020)). Os motivos de exclusão da OS 01/2020 foram explicitados em tabelas previamente enviadas junto ao documento original.

RESULTADOS POR QUESTÃO PROBLEMA

Para sustentar estes resultados foram incluídos 60 estudos[1-5, 18-30, 31-72] avaliando pacientes em uso de dispositivos eletrônicos para fumar.

Questão 1

Quais são e quantos dispositivos eletrônicos para fumar (DEFs) existem atualmente no mercado? Como esses produtos podem ser categorizados?

Um total de 178 (38,2%) das 466 marcas incluídas em pesquisa realizada em 2013-2014 não estavam mais em operação em 2016, mas um total de 145 marcas adicionais foram descobertas na Internet entre 2016-2017. No total, codificou-se 433 fontes de comercialização de DEFs em 2016-2017, sendo 2 marcas de propriedade de grandes empresas de tabaco, incluindo Blu (Imperial Tobacco), Logic (Japan Tobacco), MarkTen (Altria Group, Inc.) e VUSE (Reynolds American, Inc.). Entre as marcas restantes, 162 operavam suas próprias lojas físicas de DEFs e 259 eram operações apenas na Internet A contagem total de sabores distintos vendidos pelos sites estudados em 2016-2017 foi de 15.586 - mais do que o dobro dos 7764 rótulos de sabores encontrados em 2013-2014. Então, estima-se que atualmente existam centenas de dispositivos eletrônicos para fumar disponíveis no mercado mundial, englobando genericamente as seguintes quatro categorias:

Parecer USP - OS 01/2022- PARTE I GGTAB (DEF) (2782225) SEI 25351.911221/2019-74 / pg. 3464

I. Primeira geração (1)

E-Cigarros (E-Cigarettes) descartáveis

● Um tipo de cigarro eletrônico projetado para ser usado apenas uma vez;

● Esses dispositivos não são recarregáveis;

● São descartados quando fica sem carga ou e-líquido;

● São projetados para imitar a aparência de cigarros combustíveis. Às vezes, são chamados de "cigarros" (cigalikes);

II. Segunda geração (1)

Cigarros eletrônicos com cartucho pré-preenchido ou recarregável

● Um tipo de cigarro eletrônico recarregável, ou produto de vaporização, projetado para ser usado várias vezes;

● E-líquido vem em cartuchos pré-cheios ou recarregáveis. As substâncias podem incluir nicotina, cannabis (THC, CBD), aromatizantes, solventes ou outras substâncias;

● O cartucho está conectado a uma caneta com bateria - que contém a bateria.

● O cartucho e a caneta de bateria geralmente são adquiridos separadamente. Eles podem ser comprados em pacotes iniciais.

III. Terceira geração (1)

III a. Tanques ou "Mods"

● Um tipo de cigarro eletrônico recarregável, ou produto de vaporização, projetado para ser usado várias vezes;

● Eles são dispositivos modificáveis ("mods"), permitindo aos usuários personalizar as substâncias no dispositivo;

III b. Tanque Sub-Ohm

● O tanque de sub-ohm contém bobinas de baixa resistência. Ele é projetado para criar uma grande nuvem (aerossol) com uma liberação ou dose mais forte de nicotina ou outras substâncias.

IV. Quarta Geração (1)

IV a. Pod Mods (1)

Parecer USP - OS 01/2022- PARTE I GGTAB (DEF) (2782225) SEI 25351.911221/2019-74 / pg. 3465

● Pod Mod é um cigarro eletrônico ou produto de vaporização com um 'pod' 'ou cartucho pré-preenchido ou recarregável com um sistema modificável (mod) ("Pod-Mods");
● Os "Pod-Mods" vêm em muitas formas, tamanhos e cores;
● Marcas comuns de "Pod-Mods" incluem JUUL e Suorin;
● Existem cartuchos de cápsulas pré-cheias compatíveis que contêm nicotina, THC ou CBD com ou sem aromatizante;
● Os Pod Mods normalmente usam sais de nicotina em vez da nicotina de base livre usada na maioria dos outros cigarros eletrônicos ou produtos de vaporização;
● Os sais de nicotina, que têm um pH mais baixo do que a nicotina de base livre, permitem que níveis particularmente elevados de nicotina sejam inalados mais facilmente e com menos irritação para a garganta do que a nicotina de base livre.

IV b. Vaporizadores [(1)]

● Um dispositivo de inalação usado para liberar as substâncias ativas de materiais orgânicos ou inorgânicos na forma de um aerossol por meio da aplicação de calor sem combustão;
● Vaporizadores podem ser usados para aerossolizar ervas secas, cera e óleo. Por exemplo, vaporizadores são usados para aquecer a maconha a um ponto onde seus ingredientes ativos (por exemplo, THC) são liberados em um aerossol e inalados.

Os cigarros eletrônicos de primeira geração costumavam ser semelhantes em tamanho e formato aos cigarros convencionais, com um design que também simulava um cigarro tradicional em termos das cores usadas (por exemplo, corpo branco com bocal bronzeado). Esses dispositivos costumavam ser chamados de cigarros, mas havia outros produtos projetados para simular um charuto ou cachimbo. Outros cigarros eram ligeiramente mais longos ou mais estreitos do que um cigarro; eles podem combinar branco com castanho ou podem ser pretos ou coloridos. Esses modelos mais novos usam um design de cartucho para a parte do dispositivo que contém o e-líquido, que é pré-preenchido com o líquido ou vazio e pronto para ser preenchido. O usuário então espreme gotas do e-

Parecer USP - OS 01/2022- PARTE I GGTAB (DEF) (2782225) SEI 25351.911221/2019-74 / pg. 3466

líquido em um pavio (ou pedaço de algodão ou polyfil) conectado ao elemento de aquecimento e atomizador [4].

Os dispositivos de segunda geração incluem produtos que têm o formato de canetas, são comparativamente maiores e cilíndricos e são frequentemente referidos como "sistemas de tanque" em um aceno para o reservatório transparente que contém maiores quantidades de e-líquido do que os modelos anteriores contendo cartucho. São caracterizados por um clearomizer - um cartucho transparente que contém e-líquido e um atomizador - e uma bateria fina[4][5].

Os dispositivos de terceira e quarta geração representam um conjunto diversificado de produtos e, esteticamente, constituem a maior ruptura com a forma tradicional de cigarro, pois muitos são quadrados ou retangulares e apresentam atomizadores e baterias personalizáveis e reconstruíveis. Além disso, desde o início da disponibilidade dos cigarros eletrônicos e de seus componentes, os usuários vêm modificando os dispositivos ou construindo seus próprios dispositivos, que costumam ser chamados de "mods". As diferenças no design e engenharia dos produtos são fatores-chave no tamanho, distribuição e quantidade de partículas de aerossol e a variabilidade nos níveis de produtos químicos e nicotina presentes no e-líquido / aerossol e entregues ao usuário [4].

Cigarros eletrônicos (ECIGs) foram lançados no mercado dos EUA em 2006. No final de 2014, existiam mais de 460 marcas ECIG e os pesquisadores começaram a documentar a variação no desenho do ECIG. Os produtos ECIG podem diferir em várias características relacionadas ao dispositivo (por exemplo, tamanho da bateria, número de bobinas/design do atomizador) e o líquido (por exemplo, concentração de nicotina, proporção de solvente); uma lista tão inesgotável de configurações de produtos apresenta desafios para o avanço da ciência e desenvolvimento de regulamentos. Para complicar ainda mais as coisas, nem os usuários do ECIG nem os pesquisadores são consistentes com os termos que são usados para descrever dispositivos ECIG. Embora alguma atenção tenha sido dada à terminologia dos usuários do ECIG para melhorar o trabalho de pesquisa, nenhum trabalho abordou os termos usados na

Parecer USP - OS 01/2022- PARTE I GGTAB (DEF) (2782225) SEI 25351.911221/2019-74 / pg. 3467

comunidade científica. Como uma classe de produtos, os ECIGs foram referidos como cigarros eletrônicos, sistemas eletrônicos de entrega de nicotina, produtos vaping de nicotina, ou produtos eletrônicos de nicotina, criando obstáculos para pesquisadores acompanhar a literatura ECIG. Dentro da classe de produtos, dispositivos foram categorizados baseados em recursos compartilhados e referidos em termos de sua geração. Os dispositivos de “primeira geração” foram definidos como semelhantes a um cigarro (também conhecido como “cigalikes”) e são de tamanho pequeno. O líquido recipiente de armazenamento tem sido muitas vezes chamado de “cartucho”, e não é recarregável. Os ECIGs de “primeira geração” também são totalmente descartáveis e não recarregáveis e possuem baterias de baixa potência fixa. Os dispositivos de “segunda geração” são maiores que os dispositivos de “primeira geração”, permitindo uma bateria maior e maior potência. A bateria também é recarregável, e o recipiente de líquido evoluiu em um “tanque” (também conhecido como “clearomizer”) que pode ser reabastecido conforme necessário. Dispositivos de "segunda geração" foram descritos como tendo uma aparência de “caneta”. Dispositivos de “terceira geração” são semelhantes aos dispositivos de “segunda geração” na medida em que são relativamente grandes, bem como recarregáveis. Eles são geralmente distinguidos dos dispositivos de “segunda geração” por terem características modificáveis (potência ajustável), e, portanto, são chamados de “mods”. Alguns dispositivos de “terceira geração” assumiram o rótulo de “box mod” devido à sua forma ser semelhante a uma pequena caixa. Além desses recursos do dispositivo, as gerações de ECIG diferem de outras maneiras que podem ter implicações importantes para seu uso, como variação no design do atomizador (por exemplo, espessura, tipo de metal). É importante ressaltar que a evolução do design do produto ECIG para essas gerações iniciais pareciam ser paralelas à capacidade de oferta de nicotina; em geral, a oferta mostrou-se mais baixa para “primeira geração” seguida de “segunda geração” e depois “terceira geração” [31].

O JUUL possui alguns recursos que imitam os dispositivos de “primeira geração”: tamanho menor, potência fixa e recipientes de armazenamento de líquidos descartáveis pré-preenchidos. No entanto, a bateria do JUUL é recarregável e o recipiente de armazenamento, chamado de “pod”, tem uma forma diferente dos

Parecer USP - OS 01/2022- PARTE I GGTAB (DEF) (2782225) SEI 25351.911221/2019-74 / pg. 3468

"cartuchos" e "tanques" anteriores. A nicotina líquida usada pela JUUL é muito alta em concentração em comparação com as gerações anteriores e inclui sais em vez de base livre. A combinação de recursos de dispositivo/líquido do JUUL estimulou o que agora é conhecido como ECIGs de "quarta geração" ou "estilo pod" ou "produtos de quarta geração" em geral. Além disso, dada a rapidez com que os dispositivos ECIG são lançados no mercado, esses dispositivos mais novos podem não se encaixar perfeitamente na categoria de "quarta geração". De fato, os dispositivos "estilo pod" como classe parecem ser menos padronizados em termos de seus recursos individuais; eles podem ser totalmente descartáveis (por exemplo, Puff Bar) ou recarregáveis e podem ter recipientes de armazenamento de líquidos que são pré-cheios ou recarregáveis, tornando-os capazes de usar sais contendo nicotina líquida ou base livre. Da mesma forma, seus designs assumem uma variedade maior de formas: lágrima (por exemplo, Suorin Drop), bico de pato (por exemplo, Suorin Reno), diamante (por exemplo, Smoant Karat) e vírgula (por exemplo, HQD Comma). Enquanto esses dispositivos de última geração continuavam a evoluir, os dispositivos de geração anterior também estavam sendo redesenhados. Por exemplo, modelos de "primeira geração", originalmente de uma peça e totalmente descartáveis, agora estão disponíveis como opções de duas e três peças com bateria recarregável. Da mesma forma, alguns dispositivos que normalmente seriam categorizados como "segunda geração" (com base na forma/tamanho) permitem ajustes de energia (por exemplo, bateria Vertex Variable Voltage). É claro que a confusão na comunidade de pesquisa é resultado direto da confusão no mercado. Na ausência de regulamentação rígida, os fabricantes continuam reinventando seus produtos para atender às demandas dos consumidores, e o fazem em um ritmo incompatível com o processo científico. Portanto, é vital que os pesquisadores tomem cuidado ao descrever os produtos ECIG[31].

A terminologia do produto ECIG na literatura científica é heterogênea e inconsistente. Utilizando como exemplo o recipiente de armazenamento de líquidos para dispositivos de "segunda geração", esse recurso foi denominado cartucho, clearomizer e tanque. Independentemente do termo escolhido, detalhes sobre o container nem sempre são fornecidos, mas podem ser importantes para entender os recursos dos dispositivos e os efeitos potenciais

Parecer USP - OS 01/2022- PARTE I GGTAB (DEF) (2782225) SEI 25351.911221/2019-74 / pg. 3469

no comportamento. Por exemplo, a quantificação ideal do consumo de ECIG para “cartuchos” descartáveis pode ser o número de recipientes usados (por exemplo, um por dia), enquanto para “tanques” recarregáveis pode ser o volume de líquido usado (por exemplo, 3 ml por dia). Outro exemplo é o uso do termo "tanque", um recurso inicialmente usado para distinguir dispositivos de "segunda geração" de outros no início da literatura, apesar do fato de muitos dispositivos de "terceira geração" também usarem um "tanque". Especificamente, os dispositivos de "segunda geração" são normalmente referidos como "sistemas de tanque" ou "estilo de tanque" enquanto os dispositivos de "terceira geração" são referidos como "mods". Ainda assim, trabalhos mais recentes se referiram a dispositivos de “terceira geração” como aqueles que são “tipo tanque”, ou aparentemente reduziram essas duas gerações em uma única categoria (ou seja, “tanques/mods”). Adicionando à confusão está o termo “pod mod” para se referir a alguns dispositivos de “quarta geração” como JUUL. Este dispositivo em particular não possui recursos modificáveis no sentido de que seus recipientes de líquido são pré-carregados e descartáveis, e o nível de energia é fixo, embora os dispositivos mais novos do tipo "pod" permitam que os usuários recarreguem os recipientes e/ou ajustem o nível de energia (por exemplo, Smok Nord). Depois, há o Gemini Híbrido Pod Mod que permite aos usuários alternar entre um contêiner "pod" e um recipiente “tanque”, ambos recarregáveis. Claramente, a tecnologia ECIG avançou de tal forma que os recursos de projetos anteriores estão sendo combinados de novas maneiras, e os produtos não podem mais ser categorizados de maneira significativa[31].

Agora, mais do que nunca, os pesquisadores devem estar atentos à produtos disponíveis para os consumidores e as formas como esses produtos são anunciados. Por exemplo, os recipientes blu PLUS+ e Vuse Vibe são comercializados como “tanques”, embora sejam pré-carregados e sua aparência física se assemelha muito ao que os pesquisadores historicamente chamam de “cartuchos” ou “cartomizadores”. Também são contêineres que se parecem com um “tanque”, mas são comercializados como “pods” (por exemplo, Smok Thallo S22) ou até mesmo “pod tanks” (por exemplo, VooPoo ARRASTE 323). Fabricantes e vendedores podem estar adotando termos à medida que se popularizam para atrair compradores, sem preocupação pela confusão gerada.

Parecer USP - OS 01/2022- PARTE I GGTAB (DEF) (2782225) SEI 25351.911221/2019-74 / pg. 3470

Esses mesmos termos são então perpetuado através de vários meios de comunicação. Veja o IQOS, por exemplo, um produto de tabaco aquecido que foi introduzido no mercado dos EUA em 2019. O IQOS foi descrito como um acrônimo para “I quit ordinary smoke” por usuários em fóruns de vaping, por grandes organizações, e por pesquisadores em artigos científicos revisados por pares. A sua utilização implica que o IQOS é um auxiliar de cessação tabágica apesar de qualquer evidência para apoiar esta designação[31].

Nosso uso da terminologia ECIG tem implicações para a regulamentação científica, com inconsistências e imprecisões impedindo nossa capacidade para fazer comparações entre estudos, entender os recursos do dispositivo, pesquisar tipos de dispositivos específicos para identificar tendências e comunicar com escritórios de saúde pública e consumidores. Como exemplo, a referência para “gerações” para categorizar os tipos de dispositivos ECIG é provavelmente insuficiente para capturar a complexidade dos produtos que são disponíveis hoje. Na verdade, está cada vez mais claro onde a “geração” de um dispositivo termina e a próxima começa. Da mesma forma, o uso exclusivo de termos como “tanques” (“segunda geração”, “terceira geração” e/ ou dispositivos híbridos mais recentes) e “descartáveis” (primeiros cigarros e/ou estilos de pods modernos) para fazer referência a um subgrupo de dispositivos não é descrita. Portanto, recomendamos que os pesquisadores forneçam detalhes que podem transmitir informações importantes sobre os recursos do dispositivo (por exemplo, entrega de nicotina, recursos modificáveis etc.). Tais detalhes incluem: recipientes de armazenamento recarregáveis versus pré-carregados, recarregáveis versus baterias descartáveis, tensão fixa versus variável, sal versus nicotina de base livre etc. Juntas, essas pequenas mudanças podem ter um grande impacto científico[31].

Questão 2

Dentre eles, quais são os DEF utilizados para vaporização de ervas secas? Como esses produtos podem ser categorizados?

Parecer USP - OS 01/2022- PARTE I GGTAB (DEF) (2782225) SEI 25351.911221/2019-74 / pg. 3471

Os vaporizadores de ervas secas são classificados como dispositivos para fumar de 4ª geração [1].

Para contornar a baixa solubilidade dos canabinóides, alguns fabricantes de e-cig e mod propõem equipamentos dedicados para vaporizar cera ou material vegetal sólido sem a necessidade de e-líquidos. Para este fim, cabeças de bobina intercambiáveis para cera, atomizadores de tanque de globo de vidro para fumar óleo de haxixe refinado e cabeças de bobina para fumar botões de cannabis secos finamente moídos estão agora disponíveis. A eficiência da descarboxilação e vaporização de canabinóides ácidos deve ser muito boa se a temperatura da cabeça da bobina e-cig for suficientemente alta (cerca de 356 °F ou 180 ° C). Outro método eficiente de liberação do grupo de ácido carboxílico é colocar uma tigela de botões ou o concentrado de cannabis no micro-ondas por alguns minutos ou em um forno de cozinha comum por mais tempo. E-cigs ou mods e vaporizadores portáteis avançados, usados para vaporizar maconha e concentrados cerosos, são derivados de grandes vaporizadores de mesa que são considerados sistemas de distribuição de canabinóides eficazes e medicamente saudáveis. Esses dispositivos mais sofisticados têm várias vantagens sobre os tradicionais e-cigs. Por exemplo, eles contêm tigelas de cerâmica vitrificadas que regulam a temperatura para uma vaporização eficiente da mistura inserida no dispositivo. A configuração e a faixa de temperatura geralmente vão até 430 ° F (212 ° C) e podem ser programadas por tempo. Em e-cigs tradicionais, uma temperatura excessivamente alta e um contato prolongado da serpentina de aquecimento com o concentrado devem ser evitados para prevenir a combustão do material de cannabis e a formação de subprodutos pirolíticos tóxicos [18].

Então, vários tipos de e-cigs foram projetados e adaptados para serem capazes de vaporizar ervas secas, concentrados de óleo ou e-líquidos à base de cannabis. A capacidade de regular a temperatura de evaporação aumenta significativamente a atratividade do uso de e-cigs para vaporizar drogas psicotrópicas, como o trans-Δ9-tetrahidrocanabinol (THC), o principal canabinóide psicoativo da maconha. Outros canabinóides além do THC (por

Parecer USP - OS 01/2022- PARTE I GGTAB (DEF) (2782225) SEI 25351.911221/2019-74 / pg. 3472

exemplo, canabidiol, cannabigerol) podem ser administrados por vaporização através de e-convencional cigs ou com e-vaporizadores.

Recentemente, um dispositivo especial foi patenteado para fazer e-cigs compatíveis para vaporizar nicotina, THC, tabaco, canabidiol ou alcalóides (vaporizador de mesa Volcano®). O Volcano é um grande vaporizador que aquece a cannabis a uma temperatura em que os canabinóides são vaporizados (200 ° C), mas abaixo da temperatura de combustão (ou seja, 240-1.200 ° C). Esta faixa de temperatura garante que nenhum monóxido de carbono, hidrocarbonetos ou outras substâncias de combustão tóxicas sejam produzidos. As quantidades de THC no vapor são comparáveis às quantidades na fumaça da cannabis. Em voluntários, os níveis plasmáticos de THC foram semelhantes ao usar o dispositivo Volcano e ao fumar cannabis, mas o dispositivo não libera monóxido de carbono (porque não há combustão) [18][19][20].

Há também relatos de iniciativas dos usuários de fabricar misturas de óleo de hash usando tinturas ou glicerol / propilenoglicol vegetal ou, menos frequentemente, polietilenoglicóis (misturas de PEG 200, 300 e 400) que podem ser vaporizados como e-líquidos em e-cigs. O fato de aquecer extratos de ervas em temperaturas mais baixas (140 °F –374 °F ou 60 °C – 190 °C) do que as temperaturas de combustão (1472 °F –1652 °F ou 800 °C – 900 °C) ainda pode produzir um vapor inalável que pode ser vaporizado em e-cigs. Embora o vapor contenha, portanto, quantidades menores de subprodutos pirolisados prejudiciais, ele ainda contém os ingredientes psicoativos (por exemplo, nicotina ou canabinóides da maconha). A controvérsia continua em torno dos benefícios e riscos reais ou supostos dos cigarros eletrônicos que fornecem nicotina vaporizada de e-líquidos enriquecidos, particularmente entre os jovens [18].

Esses dispositivos funcionam como vaporizador que evapora as substâncias ativas ou aromas do material vegetal por meio de um fluxo de ar quente (por convecção). A cannabis colocada na câmara de enchimento é aquecida pelo dispositivo a 190ºC. Os compostos vaporizados são coletados em uma bolsa inflável e destacável com um bocal e uma válvula unidirecional que permite que o vapor permaneça no balão até a inalação.

Parecer USP - OS 01/2022- PARTE I GGTAB (DEF) (2782225) SEI 25351.911221/2019-74 / pg. 3473

As quantidades de THC no vapor produzido por e-cigarros ou por e-vaporizadores portáteis, ou os níveis de THC plasmático em usuários são provavelmente muito variáveis, dependendo da tecnologia de vaporização (convecção ou condução), da potência e da temperatura do vaporizador, do tipo de produto de cannabis, do comportamento de inalação e do nível de dependência dos usuários. É muito provável que os usuários se auto titulem, o que significa que eles inalam os vapores até que estejam satisfeitos e obtenham os efeitos desejados e a quantidade desejada de THC [19][20].

Em contraste, vaporizadores eletrônicos (e-vaporizadores) usam um fluxo de ar quente para vaporizar materiais secos ou óleos (por condução). E-Vaporizadores compreendem uma bateria, um elemento de aquecimento (bobina metálica) e uma câmara na qual o material de cannabis é inserido: botões, haxixe, óleo ou óleo de haxixe de butano / óleo de mel de butano (BHO), um extrato de cannabis particularmente concentrado que pode ser fumado, comido ou vaporizado. A bobina metálica é aquecida eletricamente e quando o usuário aspira, um fluxo de ar quente passa através ou sobre a cannabis, e o calor vaporiza os canabinóides na superfície dos produtos de cannabis. O usuário inala um vapor que contém tetraidrocanabinol (THC). Assim, a principal diferença entre e-cigarros e e-vaporizadores é que nos e-cigarros, o material de cannabis está na forma líquida, misturado com propilenoglicol, glicerol e, às vezes, nicotina, água, sabores e etanol, enquanto que nos e-vaporizadores , o material da cannabis é usado na forma bruta (botões, haxixe, óleo, BHO). Na Internet, os e-vaporizadores são anunciados para uso com 'ervas secas' ou com cannabis[20].

Algumas marcas de cigarro eletrônico usadas para vaporizar a cannabis podem ser: Ego (vários fabricantes), Evic (Joyetech), Cigartex, Vapeo Eroll, Provari (Provape), Kanger e Open. Os e-vaporizadores portáteis usados com mais frequência são o Magic Flight Launch Box, Pax (Ploom), Da Vinci, Atmos, Lux (Vaporwild), Vapor Blunt, Vapir One, Sonic, micro Gpen, Iolite Original, Onyx Firebird, Da Budda, Persei e Vision Spinner. Os e-vaporizadores não portáteis incluem o Volcano (Storz e Bickel), o Plenty (Storz e Bickel), o VP100 (USA Vaporizer), a Black Box (EasyVape), o Herborizer XL e a Tower [20].

Parecer USP - OS 01/2022- PARTE I GGTAB (DEF) (2782225) SEI 25351.911221/2019-74 / pg. 3474

Questão 3

Há dispositivos eletrônicos que permitam ao usuário preparar o que irá fumar (considerados dispositivos abertos)?

Um subgrupo da classe de cigarros eletrônicos (ECIGs) é o sistema aberto o qual permite ao usuário modificar virtualmente cada parte dos componentes e / ou preenche-los com qualquer líquido. Assim, qualquer sistema aberto de ECIG deve ser considerado como quase um número infinito de produtos, à medida que o usuário controla a energia elétrica do sistema, características do elemento de aquecimento e constituintes líquidos, que quase sempre incluem solventes como propilenoglicol e vegetais como a glicerina, adoçantes e aromatizantes, e pelo menos uma droga psicoativa, como nicotina ou tetrahidrocanabinol. Este controle do usuário é importante porque cada aspecto dos ECIGs, como potência do dispositivo, elemento de aquecimento ou constituintes líquidos, pode influenciar a taxa toxicológica que é entregue ao usuário e, portanto, influenciar na saúde do usuário [21].

No sistema aberto um usuário pode comprar uma nicotina líquida sem sabor legal e regulamentada e, em seguida, adicionar a ela um líquido aromatizado que não contém nicotina. Uma estratégia, já em uso, é vender líquidos sem nicotina com sabor ao lado do líquido de nicotina sem sabor. Outra estratégia que tem sido usado por usuários experientes de ECIG é misturar líquidos de nicotina com sabor em casa: faça-isso-você mesmo (DIY), sendo que receitas de mistura de sabores já estão disponíveis online. A existência de mistura de sabores DIY também sugere consequências não intencionais da regulação de sabor no sistema aberto. Ou seja, reduzindo o sabor, a disponibilidade pode levar mais usuários a misturar seus próprios líquidos, arriscando efeitos tóxicos se a nicotina for manuseada de forma insegura ou se os usuários por não saberem, utilizam alguns aromatizantes que são seguros para comer mas que podem ser perigosos quando aquecidos e inalados (por exemplo, alguns adoçantes que produzem furanos tóxicos quando aquecidos). Um contexto do sistema aberto é que os usuários ECIG podem comprar líquidos de nicotina insípidos e adicionar qualquer aromatizante que compram ou fazem em casa, e

Parecer USP - OS 01/2022- PARTE I GGTAB (DEF) (2782225) SEI 25351.911221/2019-74 / pg. 3475

que não são compatíveis com a regulação de líquidos ECIG com sabor, então essa prática ainda continuará existindo, sem regulação, podendo aumentar os perigos do uso de ECIG [21].

Especificamente, sistemas abertos geralmente têm configurações de energia modificáveis (medido em watts, W) que podem influenciar as emissões de nicotina de tal forma que o aumento da potência aumenta o rendimento de nicotina: os primeiros modelos ECIG foram alimentados em ≤10 W, mas alguns modelos disponíveis hoje podem atingir ≥200 W. Dados recentes demonstram que 10 “puffs” de ECIGs de alta potência (média = 70 W) preenchidos com apenas 4 mg / mL de nicotina líquido (em média) pode atingir e às vezes exceder a liberação de nicotina de um cigarro de tabaco. Esses dados ilustram que quando um líquido contém <20 mg / mL de nicotina (e está, portanto, em conformidade com a regulação) e é aerossolizado em um dispositivo de alta potência (por exemplo, 70 W), a combinação pode produzir um perfil de entrega de nicotina que excede o de um cigarro combustível e, portanto, é contrário à regulação. Estes dispositivos de maior poder fornecem nicotina de forma tão eficaz por aerossolizar muito mais líquido / puff, em relação aos dispositivos de baixo poder. Para usuários que mudam de dispositivos de baixo consumo de energia para dispositivos de alta potência, a exposição a mais aerossol por inalação pode aumentar o risco para sua saúde porque estão expostos a quantidades muito maiores de nicotina (aumentando assim potencialmente a sua próprio dependência de nicotina) e também a exposição a qualquer produto tóxico (não nicotínico) [21].

Questão 4

Quais são os princípios de funcionamento dos dispositivos eletrônicos para fumar?

A operação básica de cigarros eletrônicos geralmente segue várias etapas. Primeiro, o usuário pressiona manualmente um botão de interruptor para ativar um elemento de aquecimento, ou puxa o cigarro eletrônico e um sensor de fluxo de ar o ativa automaticamente. Em dispositivos ativados automaticamente o

Parecer USP - OS 01/2022- PARTE I GGTAB (DEF) (2782225) SEI 25351.911221/2019-74 / pg. 3476

sensor de fluxo de ar detecta mudanças de pressão enviando o fluxo de energia para um elemento de aquecimento e (opcionalmente) um LED. O e-líquido contido no dispositivo satura um pavio por meio de ação capilar, que o elemento de aquecimento aerossoliza. Este processo é comumente chamado de "vaporização". Gotículas de líquido em aerossol fluem subsequentemente para a boca do usuário e são inaladas para os pulmões. Embora o uso de cigarro eletrônico seja comumente referido como vaporização, tecnicamente o dispositivo emite e o usuário inala um aerossol, composto por uma suspensão de uma mistura de gases, vapores e partículas aquosas, e não um vapor, que é uma substância em estado gasoso. A exposição de um usuário a produtos químicos potencialmente perigosos depende de como o usuário inala o aerossol, das características físicas desse aerossol, de onde o aerossol termina no trato respiratório e da concentração de tóxicos no aerossol em diferentes locais do trato respiratório [(5)].

Os cigarros eletrônicos são compostos por uma bateria, um reservatório para conter uma solução que normalmente contém nicotina, um elemento de aquecimento ou um atomizador e um bocal através do qual o usuário aspira. O dispositivo aquece uma solução líquida (geralmente chamada de e-líquido) em um aerossol que é inalado pelo usuário. O E-Líquido normalmente usa propilenoglicol e / ou glicerina como solvente para a nicotina e produtos químicos aromatizantes [(4)].

Os componentes principais dos dispositivos eletrônicos para fumar podem ser descritos da seguinte forma [(1)(5)]:

- **Cartucho:** contém o e-líquido (substância). Ele vem pré-cheio ou recarregável. É feito de plástico ou metal com revestimento transparente para que os níveis de líquido possam ser vistos. Ele contém um atomizador que aquece o e-líquido;
- **Atomizador**: uma bobina que é um elemento de aquecimento que ajuda a converter o e-líquido em pequenas gotas transportadas pelo ar (aerossol);

Parecer USP - OS 01/2022- PARTE I GGTAB (DEF) (2782225) SEI 25351.911221/2019-74 / pg. 3477

- **Sensores:** os cigarros eletrônicos sem o botão (liga/desliga) ligam quando o usuário inala através deles. Os cigarros eletrônicos sem o botão (liga/desliga) exigem sensores para ligar;
- **Bateria**: de íon de lítio recarregável, que fornece corrente suficiente para aquecer o atomizador a 400 graus Fahrenheitt em segundos;
- **Mod Box**: é um dispositivo que é modificável (“Mod”), permitindo aos usuários alterar a tensão, bobinas e pavios;
- **Tanque Sub-Ohm**: é feito de plástico ou metal com revestimento transparente para que os níveis de líquido possam ser vistos. Ele contém uma bobina de menor resistência que permite que o líquido aqueça mais rápido;
- **E-líquidos ou E-juice:** E-líquido está contido em uma cápsula, cartucho ou tanque. É composto por uma mistura de substâncias que inclui nicotina, cannabis e/ou aromatizantes;
- **Líquido básico**: este é o líquido ao qual a nicotina e o aromatizante são adicionados para criar o E-juice. Os dois líquidos básicos mais comuns são o glicerol e o propilenoglicol (PG);
- **Bobina / Bobina de aquecimento:** uma bobina é geralmente um pedaço de fio de nicromo ou kanthal que foi enrolado em um pavio. A corrente flui através da bobina; a bobina fica quente e aerossoliza o e-líquido;
- **Pavio:** dispositivo para inserir o e-líquido na bobina dos cigarros eletrônicos. Mais comumente feito de cordão de sílica, o pavio também pode ser feito de malha de aço enrolada, cerâmica, fibra de vidro, algodão ou uma série de outros materiais.

Algumas terminologias ajudam a compreensão do funcionamento e do uso dos dispositivos eletrônicos para fumar como [5]:

- **Vaporizador pessoal avançado (APV):** dispositivos de cigarro eletrônico de segunda ou terceira geração com voltagem variável regulada ou potência variável, o APV também pode ser chamado de ***“mod”***;
- **Cartomizador**: um atomizador e cartucho combinados, o cartomizador combina um elemento de aquecimento e um sistema de entrega de E-juice em uma única unidade. Os cartomizadores podem ser feitos de

Parecer USP - OS 01/2022- PARTE I GGTAB (DEF) (2782225) SEI 25351.911221/2019-74 / pg. 3478

plástico, metal ou uma combinação de ambos. Eles são descartáveis e não considerados recarregáveis, embora alguns usuários consigam fazê-lo. Os cartomizadores podem vir em configurações de bobina única, bobina dupla ou bobina múltipla. Ter mais de uma bobina produz o dobro de aerossol ou a mesma quantidade duas vezes mais rápido do padrão. Existem configurações de bobina superior e bobina inferior;

- **Clearomizer:** um cartomizador feito de um material transparente (geralmente plástico, pirex ou vidro) para que o usuário possa ver a quantidade de suco eletrônico restante na unidade. Muitos têm graduações de mililitros para a capacidade de e-líquido restante. A capacidade comum dos clareadores varia de 3 a 6 ml;
- **Faça você mesmo (DIY)**: normalmente usado para se referir à preparação e personalização de seu próprio E-juice e ou solução recarregável;
- **Gotejamento (dripping):** colocando e-juice diretamente no atomizador;
- **Tempero:** os aromas usados em E-líquidos, que geralmente são os mesmos aromas usados em alimentos e bebidas. Certos ingredientes (principalmente açúcares e adoçantes) são evitados, no entanto, devido aos danos que podem causar aos atomizadores;
- **Mod**: abreviação de modificação, comumente usada para se referir a qualquer dispositivo de vaporização de segunda ou terceira geração que não seja semelhante a um cigarro (cigalike);
- **Tensão variável / potência variável:** o cigarro eletrônico com voltagem ou potência variável permite que os usuários controlem a voltagem de saída da bateria ou a potência do cigarro eletrônico. O aumento da voltagem / potência leva ao aumento da temperatura da bobina e, como resultado, ao aumento da produção de aerossol.

O projeto e o tipo da bateria podem colocar o dispositivo em risco de incêndio ou, em casos raros, de explosão e, em combinação com as bobinas de aquecimento, a bateria também influencia as propriedades do aerossol. A maioria dos dispositivos de cigarro eletrônico é alimentada por uma bateria recarregável (uma unidade fornecida pelo fabricante), uma bateria não

Parecer USP - OS 01/2022- PARTE I GGTAB (DEF) (2782225) SEI 25351.911221/2019-74 / pg. 3479

recarregável ou uma bateria substituível pelo usuário (recarregável ou não recarregável). Estojos de transporte carregáveis portáteis estão disponíveis para carregamento remoto de cigarros eletrônicos para algumas marcas. Níquel-cádmio (NiCad), níquel-hidreto metálico (NiMh), íon de lítio (íon-lítio), polímero alcalino e de lítio (Li-poli) e baterias de lítio-manganês (LiMn) podem ser usadas para alimentar cigarros eletrônicos. Muitos cigarros eletrônicos usam baterias de lítio porque podem armazenar uma grande quantidade de energia em um espaço compacto. No entanto, as características inerentes das baterias de lítio podem representar risco de incêndio e explosão. Design pobre, uso de materiais de baixa qualidade, falhas e defeitos de fabricação e uso e manuseio inadequados podem contribuir para uma condição conhecida como "fuga térmica", em que a temperatura interna da bateria pode aumentar a ponto de causar um incêndio ou até mesmo uma explosão. O uso de circuitos de proteção de sobrecarga, cortes de energia térmica e mecanismos internos de alívio de sobre pressão podem ajudar a prevenir e mitigar o descontrole térmico [(5)].

As bobinas de aquecimento e o atomizador influenciam as propriedades do aerossol e, portanto, os efeitos potenciais à saúde. Quando as configurações de aerossolização não são ideais (por exemplo, quando a potência de aquecimento é muito alta), cria uma sensação negativa chamada de "golpe seco" nos usuários. Essa sensação desagradável pode estar relacionada à formação de subprodutos da decomposição térmica do PG e do glicerol, incluindo compostos tóxicos de carbonila. A quantidade de energia aplicada ao atomizador também afeta a massa de aerossol produzida a partir do dispositivo de cigarro eletrônico, com mais energia criando um aerossol mais denso por tragada [(5)].

As características das bobinas de aquecimento e do atomizador podem ser personalizadas pelos usuários. Eles podem adicionar mais bobinas e / ou diminuir a resistência padrão das bobinas de aquecimento para gerar mais calor e criar aerossóis mais densos. Em alguns dispositivos, é possível que os E-líquidos entrem em contato direto com as serpentinas de aquecimento em um processo conhecido como “gotejamento” (dripping), que pode introduzir metais e outros constituintes no aerossol que os usuários inalam [(5)].

Parecer USP - OS 01/2022- PARTE I GGTAB (DEF) (2782225) SEI 25351.911221/2019-74 / pg. 3480

Questão 5

Quais são as diferenças entre os dispositivos eletrônicos abertos (o próprio usuário prepara o que vai fumar) e os dispositivos fechados (com refis industrializados)?

Os cigarros eletrônicos geralmente podem ser agrupados em dois modelos: "sistemas fechados" e "sistemas abertos". Os cigarros eletrônicos da geração mais antiga eram em sua maioria sistemas fechados que imitavam cigarros normais em tamanho, peso e aparência, e eram descartáveis ou recarregáveis com cartuchos de solução pré-carregada ou cheia. Os sistemas fechados não permitem os usuários preencherem seus dispositivos com “e-líquidos” (soluções contendo nicotina) de terceiros. Em vez disso, esses dispositivos normalmente usam seus próprios cartuchos pré-carregados ou cheios, com escolhas limitadas de sabores e concentrações de nicotina. Os sistemas fechados não são personalizáveis. A modificação de hardware é considerada "violação", anulando efetivamente a garantia do produto [22].

Os sistemas abertos, por outro lado, convidam a um “faça você mesmo”. Esses dispositivos, também conhecidos como "tanques", "e-vapores" e "mods", são caracterizados por hardware que apresentam uma câmara recarregável que os usuários podem abrir e preencher com sua escolha de e-líquido. Em contraste com os sistemas fechados, esses dispositivos permitem que os usuários selecionem a partir de uma gama maior de concentrações de nicotina entre uma ampla variedade de sabores. Os usuários também podem comprar ingredientes básicos e misturar seu próprio e-líquido personalizado [22].

Os sistemas abertos também permitem que os usuários modifiquem seus dispositivos. Boquilhas especializadas e opções de voltagem variável são alguns exemplos de melhorias possíveis. Visualmente e também tátil, esses dispositivos são diferentes dos sistemas fechados; geralmente são maiores e mais pesados e lembram uma caneta-tinteiro ou uma pequena lanterna [22].

Parecer USP - OS 01/2022- PARTE I GGTAB (DEF) (2782225) SEI 25351.911221/2019-74 / pg. 3481

Os sistemas abertos geralmente são capazes de fornecer níveis mais altos de nicotina do que os sistemas fechados. Maior flexibilidade, como voltagem variável, também permite que os usuários ajustem a temperatura para aquecer o e-líquido, o que pode aumentar o rendimento de nicotina e o volume do sopro. Com a prática, os usuários podem alcançar maior ingestão de nicotina de seus dispositivos [22].

Dispositivos de sistema aberto são maiores do que cigarros de tabaco e se parecem com uma caneta ou tanque, o que permite aos usuários recarregar um "atomizador" com uma variedade cada vez maior de e-líquidos que diferem em sabor, conteúdo de nicotina e fabricante. Esses dispositivos são mais comumente utilizados por usuários diários de e-cigarros, normalmente ex-fumantes. A diferença mais marcante entre os dispositivos de sistema fechado e de sistema aberto é que o último permite que os usuários ajustem a energia do dispositivo, alterem (e façam) a bobina de aquecimento e misturem seu próprio e-líquido, resultando em um volume maior aspirado. A configuração de energia e o tipo de dispositivo afetam a liberação de metal dos dispositivos para o aerossol, que seria posteriormente inalado pelos usuários. As concentrações de metal de dispositivos de sistema aberto aumentam primeiro com a alimentação do dispositivo e depois se estabilizam para a maioria dos metais. Dispositivos de sistema aberto geram aerossol com concentrações de metal mais altas do que dispositivos de sistema fechado [23].

Durante nosso período de estudo, um espectro diversificado de 139 sabores foram comercializados pela família de produtos dispositivos Puff e Puff-a-Like. Em nosso estudo, realizado em meados de 2020, notamos a proliferação de uma categoria de sabor que combina frutas com mentol/menta tipicamente sob o descritor de 'Gelo'. Uma variedade impressionante de frutas sabores de gelo foram oferecidos, com Lychee Ice, Lush Ice, Banana Gelo, entre os mais populares. Entre a família de produtos Puff, sabores de frutas compreendem 78% das ofertas de sabor quando considerando tanto sabores de frutas categóricos (47,9%), quanto variedades de frutas geladas (30,1%). Da mesma forma, entre Puff-a-Likes, os sabores de frutas predominaram (86,6%) dos quais 52,1% foram frutas categóricas e 35,1% eram da variedade frutas geladas. Em

Parecer USP - OS 01/2022- PARTE I GGTAB (DEF) (2782225) SEI 25351.911221/2019-74 / pg. 3482

comparação com os adultos, os jovens têm uma preferência elevada por sabores doces. Em 2009, o Congresso dos EUA proibiu a caracterização de aromas de cigarros, exceto tabaco e mentol, justificado por uma abundância de evidências de que os sabores contribuem à adoção do tabagismo pelos jovens. Essa medida contribuiu para um declínio no uso de cigarros entre jovens e adultos jovens. Em 2020, 82% do cigarro eletrônico usado por estudantes americanos do ensino médio (2,53 milhões) usavam produtos aromatizados com frutas, mentol/sabores de menta e doces predominando. Adolescentes em uso de vape com sabores não tradicionais (ou seja, não tabaco ou mentol) são mais propensos a continuar vaping e a dar mais baforadas. Jovens que começaram com um produto aromatizado são mais propensos a experimentar outras formas de tabaco. Os jovens também percebem que cigarros eletrônicos com sabor são menos prejudiciais. Jovens adultos em idade legal (18–24 anos) muitas vezes são atraídos pelo uso de cigarros eletrônicos por causa de seus sabores e usuários de produtos aromatizados percebem mais profundamente a dependência do que aqueles que usam o sabor do tabaco. Vários estudos descobriram que os adolescentes consideram o sabor o mais importante fator na tentativa de cigarros eletrônicos. O cigarro eletrônico pod JUUL com sua nicotina aromatizada pré-preenchida em cartucho de líquido foi o contribuinte dominante para o que os EUA descreveram como uma ‘epidemia de cigarro eletrônico entre a juventude'. No auge de sua popularidade, em 2018, JUUL ofereceu oito sabores. Em resposta ao intenso escrutínio regulatório, JUUL implementou defensivamente uma série crescente de medidas em relação a seu apelo jovem nas ofertas de sabores. Em novembro de 2018, a JUUL interrompeu as vendas no varejo de outros sabores além de menta/mentol/tabaco, restringindo as vendas de seus sabores doces e frutados (por exemplo, manga) para site da empresa. Com a regulamentação e a pressão aumentando constantemente, em outubro de 2019, JUUL interrompeu todos os sabores exceto mentol/menta e tabaco e 1 mês depois eliminou a hortelã como parte de seu programa de 'Prevenção de jovens menores de idade'. Como resultado, ao longo do quarto trimestre de 2019 e em 2020, as vendas de cigarros eletrônicos mentolados cresceu rapidamente[38].

Parecer USP - OS 01/2022- PARTE I GGTAB (DEF) (2782225) SEI 25351.911221/2019-74 / pg. 3483

Questão 6

O que os diferentes tipos de refis dos dispositivos eletrônicos para fumar têm em sua composição? Quais são as substâncias encontradas nas emissões destes produtos?

Os componentes principais presentes nos refis dos dispositivos eletrônicos para fumar podem ser:

Soluções E-liquid (2) (4)

Nicotina, propilenoglicol (PG), glicerina vegetal (VG), água e aromatizantes são alguns dos principais ingredientes na maioria das misturas e-líquidas. Os líquidos e aerossóis também contêm e produzem dietilenoglicol, nitrosaminas, partículas de estanho, prata, alumínio, ferro, cromo, níquel e aldeídos, entre muitos outros irritantes respiratórios e agentes cancerígenos. Existem mais de 15.000 sabores e-líquido atualmente no mercado. As misturas de e-líquido recarregáveis variam em tamanho de 30 ml a garrafas de 135 ml. PG e VG são umectantes usados no e-líquido para produzir aerossóis que simulam fumaça de cigarro de tabaco combustível, e sua proporção pode mudar (níveis mais altos de PG ou de VG) dependendo do sabor que é desejado.

Os e-líquidos em e-cigarros são mais frequentemente aromatizados e a maioria dos sabores são de frutas ou doces. Uma análise de conteúdo dos produtos disponíveis online documentou que os sabores de tabaco, menta, café e frutas eram os mais comuns, seguidos por doces (por exemplo, chiclete), sabores únicos (por exemplo, waffle belga) e sabores de bebidas alcoólicas (por exemplo, daiquiri de morango). Alguns também criam sabores personalizados, o que aumenta a variedade de sabores disponíveis. Muitos dos constituintes aromatizantes foram completamente avaliados quanto à segurança quando incluídos nos alimentos, mas seus efeitos quando entram na corrente sanguínea através dos pulmões são menos conhecidos. Da mesma forma, muito permanece desconhecido sobre os efeitos da inalação de umectantes em aerossol, como o propilenoglicol (PG) e o glicerol.

Parecer USP - OS 01/2022- PARTE I GGTAB (DEF) (2782225) SEI 25351.911221/2019-74 / pg. 3484

Sais de nicotina (2)

E-Líquidos contendo sais de nicotina estão aumentando em popularidade desde a introdução de JUUL em 2015. Os cigarros tradicionais contêm nicotina de base livre ou não protonada, enquanto os e-líquidos mais novos contêm a forma protonada da nicotina, chamada sal de nicotina, misturada com um ácido, frequentemente ácido benzoico, bem como aromas. Os sais de nicotina são conhecidos por fornecer uma concentração mais elevada de nicotina de forma mais suave e menos amarga do que a nicotina de base livre.

Maconha (1)

Também chamada de erva daninha, erva, maconha, grama, broto, ganja, Mary Jane e um grande número de outras gírias - é uma mistura cinza-esverdeada das flores secas de Cannabis sativa. O tetrahidrocanabinol (THC) é o principal produto químico psicoativo da maconha. THC e terpenos (óleos aromáticos) são extraídos da maconha como concentrados de THC, óleo de haxixe e cera. Esses produtos derivados se desintegram, quebram, secam, e secos têm alta dosagem de THC. A maconha contém muito mais THC do que o cânhamo, enquanto o cânhamo tem mais canabidiol (CBD).

Canabidiol (CBD) (1)

CBD significa canabidiol e é derivado da cannabis, maconha e cânhamo. O CBD é o ingrediente principal do cânhamo e o segundo ingrediente principal da maconha depois do THC.

Canabinoides Sintéticos (1)

Canabinoides sintéticos são uma classe de moléculas sintéticas que se ligam a receptores de canabinoides no cérebro e no corpo (os mesmos receptores aos quais o THC e o CBD se ligam). São “drogas sintéticas” que geralmente são fumadas e comercializadas como incenso de ervas ou “misturas de ervas para fumar”. Eles são vendidos com nomes comuns como K2, Spice, Black Mamba, Kronic e Maconha sintética.

Parecer USP - OS 01/2022- PARTE I GGTAB (DEF) (2782225) SEI 25351.911221/2019-74 / pg. 3485

Outras substâncias [2]

Sendo que os e-líquidos podem ser modificados, é possível adicionar potencialmente qualquer medicamento ou substância que possa ser dissolvido em um líquido. Os aditivos de interesse para vaporização incluem a-pirrolidinovalerofenona (Flakka), gama-hidroxibutirato (GHB, também conhecido como droga de estupro), etanol, ópio, cocaína crack, anfetaminas, benzodiazepínicos e extratos e concentrados de plantas legais e ilegais, como Mitragyna speciose (Kratom) e Leonotis leonorus (também chamado de dagga selvagem). As empresas até adicionaram medicamentos prescritos, como sildenafil e tadalafil, aos e-líquidos.

Existem muitos constituintes nos aerossóis e líquidos dos cartuchos de cigarros eletrônicos. Apesar dos mais comuns incluindo glicerol, propilenoglicol e nicotina, também microconstituintes foram encontrados em concentrações menores como acroleína, formaldeído, acetona, acetaldeído, metais pesados e muitos mais [24].

Metais

Os dispositivos de sistema aberto tem a emissão de metais como o arsênio médio (As), cromo (Cr), cobre (Cu), ferro (Fe), manganês (Mn), níquel (Ni), chumbo (Pb), antimônio (Sb), estanho (Sn) e zinco (Zn), sendo que essas concentrações podem aumentar quando a potência do dispositivo for elevada de baixa (20 W) para intermediária (40 W). As concentrações de aerossol de metal foram maiores para os dispositivos de sistema aberto do que para os de sistema fechado, exceto para alumínio (Al) e urânio (U). A inalação pelos dispositivos abertos por usuários típicos de cigarros eletrônicos excederia os níveis de risco mínimo crônico (MRL) de Mn e Ni. Nenhuma superação de MRL foi encontrada para os dispositivos de sistema fechado [23].

Como já expresso anteriormente E-líquidos geralmente contêm água, sabores, solventes e nicotina. No entanto, relatos anteriores identificaram mais de 60 compostos em e-líquidos, incluindo compostos não especificados pelo fabricante. Embora a nicotina seja um componente importante para muitos usuários, especialmente aqueles onde parar de fumar é o objetivo principal, os

Parecer USP - OS 01/2022- PARTE I GGTAB (DEF) (2782225) SEI 25351.911221/2019-74 / pg. 3486

cigarros eletrônicos estão cada vez mais sendo usados como uma ferramenta para inalar produtos de Cannabis, como aqueles que contêm THC, o canabinóide psicoativo primário produzido por C. sativa. 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. A seguir será descrito alguns outros detalhes dos componentes dos líquidos do cigarro eletrônico e sua composição química antes e após a vaporização, os quais podem afetar a saúde pulmonar [25].

Muitos produtos de consumo contêm PG e VG, e ambos são geralmente reconhecidos como seguros para ingerir, mas seus efeitos no sistema respiratório são desconhecidos. Além de PG e VG, traços de outros solventes são encontrados em cigarros eletrônicos, incluindo etilenoglicol, tolueno e 1,3-propanodiol. O etilenoglicol é um líquido inodoro, transparente e viscoso que é comumente usado como solvente nas indústrias e como anticongelante em sistemas de refrigeração e aquecimento. Embora as consequências para a saúde da exposição a longo prazo ao etilenoglicol ou a outros solventes residuais de e-cigarros não foram investigados, o etilenoglicol é um irritante respiratório e pode estar associado a uma maior toxicidade em comparação com VG e PG convencionalmente usados. Além disso, polietilenoglicol 400 (PEG 400), cadeia média triglicerídeos (MCT) e acetato de vitamina E são três agentes que são comumente adicionados a produtos à base de Cannabis e produtos de vaporização. PEG 400 é um tipo de PEG de baixo peso molecular amplamente utilizado em produtos cosméticos e formulações farmacêuticas como solvente / lubrificante devido à sua baixa toxicidade oral e dérmica. MCT é um ácido graxo derivado de coco ou palma que é frequentemente ingerido como alimento ou como um nutritivo suplemento. O acetato de vitamina E é usado em produtos de vaporização contendo THC e foi associado com casos EVALI. Semelhante ao PG e VG, o PEG 400 e o MCT são reconhecidos como seguros na ingesta. No

Parecer USP - OS 01/2022- PARTE I GGTAB (DEF) (2782225) SEI 25351.911221/2019-74 / pg. 3487

entanto, os efeitos potenciais para a saúde da inalação de aerossóis contendo esses compostos não foram investigados [25].

Existem milhares de sabores e-líquidos exclusivos disponíveis no mercado, com tabaco, mentol / menta e sabores de frutas sendo os mais preferidos pelos consumidores. Sabores doces são particularmente atraentes para os jovens. Muitos cigarros eletrônicos contêm mais de um aromatizante químico (a média é de aproximadamente 6), e aqueles com sabores doces contêm mais produtos químicos em comparação com tabaco e líquidos com sabor de mentol. Muitos dos sabores usados em cigarros eletrônicos são considerados seguros para se consumir por via oral, mas é importante reconhecer que tais ingredientes não foram testados quanto à segurança para inalação e que alguns sabores químicos são na verdade tóxicos. Por exemplo, sacarídeos são usados como sabores adoçantes que se degradam termicamente em furanos e aldeídos. Benzaldeído, um produto químico que é usado em sabores frutados como cereja, está presente em 75% dos 145 líquidos de recarga de cigarros eletrônicos. Enquanto muitas preocupações foram levantadas sobre o papel dos sabores na promoção da dependência da nicotina entre juventude, o papel dos agentes aromatizantes na etiologia de certas doenças respiratórias pode apresentar um quadro mais agudo de preocupação. Outro agente aromatizante comum é o cinamaldeído, estando presente em 51% dos produtos amostrados, e há evidências de que o cinamaldeído é citotóxico. Na verdade, dez e-líquidos com sabor de canela de marcas diferentes demonstraram citotoxicidade de uma maneira dependente da dose [25].

Um dos principais ingredientes dos e-líquidos é a nicotina. A nicotina é o principal alcalóide do tabaco que ocorre em toda a planta do tabaco, atuando como inseticida botânico. A nicotina é uma base fraca e em seu estado ionizado, como em ambientes ácidos, a nicotina não atravessa rapidamente as membranas. O pH da fumaça curada pela combustão do tabaco encontrado na maioria dos cigarros é ácido (pH 5,5-6,0). Quando a fumaça do tabaco atinge as pequenas vias aéreas e alvéolos do pulmão, a nicotina é rapidamente absorvida, provavelmente porque a dissolução da nicotina ocorre no fluido (pH 7,4) no

Parecer USP - OS 01/2022- PARTE I GGTAB (DEF) (2782225) SEI 25351.911221/2019-74 / pg. 3488

pulmão humano, o que facilita a transferência através das membranas. O bastão de tabaco médio de um cigarro tradicional contém 10-14 mg de nicotina e fornece aproximadamente 2 mg de nicotina para o usuário. O conteúdo de nicotina varia em E-líquidos, com concentrações variando entre 16 e 24 mg / mL. Embora a nicotina possa ser sintetizada a partir de outros produtos químicos, este processo é bastante caro. Assim, a grande maioria da nicotina disponível comercialmente é extraída de plantas de tabaco. Em 2015 um dispositivo de cigarro eletrônico ultraportátil chamado JUUL foi lançado ao mercado. Um pod JUUL contém a mesma quantidade de nicotina que até dois maços de cigarros. Alguns desses cigarros eletrônicos mais recentes (por exemplo, JUUL) contêm uma base de nicotina e um ácido orgânico fraco (por exemplo, ácido benzóico) que forma um sal de nicotina, uma vez que o dispositivo é ativado. Sais de nicotina são mais toleráveis para os pulmões quando inalado, levando ao fornecimento de concentrações mais altas de nicotina. Isto é possível que os usuários desses produtos obtenham ainda mais nicotina do que de um cigarro de tabaco tradicional. Por esta razão, bem como seu design compacto e pequeno, houve um aumento dramático na utilização do JUUL, principalmente pelos jovens, desde a sua introdução no mercado. Atualmente, JUUL é a marca mais popular de e-cigarros na América do Norte, responsável por mais de 70% do mercado de dispositivos para fumar dos EUA mercado [25].

A Cannabis sativa é uma planta comumente conhecida como maconha. Cannabis contém mais de 100 metabólitos secundários conhecidos como canabinóides, incluindo THC e canabidiol (CBD), o último sendo o canabinóide não psicoativo mais abundante. A Cannabis é o segundo produto mais fumado depois do tabaco. Como a fumaça do tabaco, queimar Cannabis produz centenas de produtos químicos, incluindo cancerígenos e outras substâncias tóxicas. Métodos alternativos de uso de Cannabis estão se tornando populares, incluindo vaporização (“cannavaping”), técnica que aquece a planta seca sem acendê-la. Além disso, o THC e óleo / líquido de CBD agora podem ser vaporizados para inalação (análogo a um cigarro eletrônico exceto que o THC ou CBD substituem a nicotina). Devido a questões de legalidade, há uma escassez de pesquisas investigando os riscos associados à exposição a canabinoides por vaporização. Enquanto os adultos estão sendo internados em

Parecer USP - OS 01/2022- PARTE I GGTAB (DEF) (2782225) SEI 25351.911221/2019-74 / pg. 3489

hospitais devido à suspeita de exposição a produtos de vaporização derivados de cannabis, o total do efeito da vaporização da cannabis na saúde é amplamente desconhecido [25].

Sabe-se que a emissão dos componentes presentes nos dispositivos eletrônicos para fumar, como carbonilas, compostos orgânicos voláteis (VOCs), metais, hidrocarbonetos aromáticos policíclicos (PAHs) e nitrosaminas específicas do tabaco (TSNAs) em aerossóis, bem como sabores e solventes em soluções de recarga e cartuchos, podem sofrer influência da forma de se operar os dispositivos [26].

Então, a relação entre a energia fornecida ao elemento de aquecimento do atomizador e as concentrações de carbonila, propionaldeído, acetaldeído, acroleína, glicoaldeído, hidroxiacetona, formaldeído, propionaldeído, butiraldeído e dihidroxiacetona (DHA) do aerossol é diretamente proporcional, sendo quanto maior a potência (Watts) utilizada no dispositivo maior a emissão desses componentes no aerossol inalado. A literatura disponível sugere uma relação semelhante entre a tensão e a quantidade de carbonilas no aerossol de dispositivos eletrônicos para fumar, como o formaldeído, a acetona e o tolueno. Condições operacionais abaixo do ideal resultam no que é comumente referido como uma "tragada ou aspiração seca", durante a qual o aquecimento da bobina ocorre na ausência de e-líquido suficiente para produzir aerossol. Esta operação abaixo do ideal pode resultar em concentrações mais altas de carbonilas no aerossol, como aldeídos, formaldeído, acetaldeído e acroleína potencialmente mais tóxicas do que em cigarros convencionais. A localização, orientação e resistência da bobina também podem afetar a produção de carbonila, na qual, por exemplo, os atomizadores da bobina superior produzem mais carbonilas em tensões mais altas do que em voltagens mais baixas e atomizadores de bobina inferior produzem níveis extremamente baixos de carbonilas em ambas altas e baixas tensões. A produção de carbonila e VOC também pode variar por tipo de dispositivo, variando inclusive entre dispositivos semelhantes. Os constituintes do e-líquido afetam as concentrações do aerossol de carbonila, sendo observado que as carbonilas estão presentes no aerossol associado a certos grupos de aromatizantes, mas não no líquido não aerossolizado, podendo ainda variar sua

Parecer USP - OS 01/2022- PARTE I GGTAB (DEF) (2782225) SEI 25351.911221/2019-74 / pg. 3490

concentração no tipo do aromatizante, como em concentrações maiores no sabor tabaco do que no sabor fruta, ou que o sabor de mentol pode gerar 330% mais benzeno e 120% mais tolueno do que no sabor de tabaco. A maioria das carbonilas em e-líquidos podem ser na verdade de aromatizantes, e onde e-líquidos contendo 10% de composto aromatizante é associado ao aumento de carbonilas em aerossol em comparação com e-líquidos contendo apenas VG: PG. A evidência disponível sugere que a constituição química de aerossol é dependente da matriz do e-líquido, pois os compostos de carbonila estão presentes no aerossol como agentes aromatizantes (isto é, diacetil) e produtos de degradação térmica (isto é, aldeídos). A composição do E-líquido também afeta a transferência de produtos químicos para o aerossol, observando-se que o transporte de benzaldeído (ou seja, a porcentagem de produto químico transferido do e-líquido para aerossol) aumenta significativamente quando o conteúdo de PG aumentou de 0% PG para 100% PG. Isso sugere que a concentração de tóxicos no aerossol pode ser influenciada pela solução de e-líquido a granel [26].

A concentração de radicais livres e espécies que reagem ao oxigênio (ROS) no aerossol também varia de acordo com a potência e a temperatura da bobina, com obviamente aumento nos radicais livres com aumentos na temperatura da bobina, como de 100 a 300 ˚C e potência de 10W a 50 W. Os efeitos do tipo de dispositivo sobre os radicais livres analisados demonstram que os radicais livres são produzidos por DEFs de sistema fechado não recarregáveis, mas apesar de significativamente em concentrações menores do que os cigarros de tabaco convencionais, sua potência oxidativa pode ser muito maior. Não há uma relação clara entre os radicais livres e o design do dispositivo [26].

A composição do e-líquido afeta as concentrações de radicais livres e ROS no aerossol, com aumento nos radicais livres com a mudança da razão VG: PG de 100: 0 a 0: 100; os e-líquidos baseados em VG e VG: PG formam o dobro de radicais do que exclusivamente e-líquidos baseados em PG; e em aerossol da JUUL, por exemplo, os radicais livres no sabor tabaco em uma proporção de 70:30 (VG: PG) tem concentração menor do que quando a composição do e-líquido era 70:30 (VG: PG) sem aromatizante. Os radicais livres gerados a partir

Parecer USP - OS 01/2022- PARTE I GGTAB (DEF) (2782225) SEI 25351.911221/2019-74 / pg. 3491

de 49 e-líquidos disponíveis comercialmente foram analisados e observou-se que quase 43% dos sabores resultaram em aumentos na produção de radical em comparação com a mistura de base VG: PG (40:60), mas o a quantidade variou muito entre os sabores; os aromas dipenteno, etil maltol, citral, linalol, e piperonal promoveram a formação de radicais de uma forma dependente da concentração, enquanto a etil vanilina inibiu a formação de radicais. No geral, ROS e radicais livres no aerossol de DEFs variam pela composição do e-líquido, mas a relação precisa ainda não foi determinada [26].

A evidência disponível sugere que as concentrações de hidrocarbonetos aromáticos policíclicos (PAH) são baixas, o que é consistente com o conhecimento de que os PAHs são principalmente produtos da combustão e DEFs operam em temperaturas mais baixas do que produtos de tabaco queimados. Também, embora as nitrosaminas específicas do tabaco (TSNAs) sejam cancerígenas e suas concentrações produzam muitos outros compostos cancerígenos em cigarros convencionais, essas são menos prevalentes em DEFs [26].

Em relação a sabores entre 466 marcas, 93,4% ofereciam tabaco e 92,1% mentol. Algumas marcas (24,8%) também ofereciam mistura de tabaco. O próximo tipo de sabor mais popular é de fruta, ofertada por 84,2% das marcas, seguida de sobremesa / doce, 79,9%, álcool / bebidas, 77,5%, lanches / refeições, 25,7% e outros, 44,5% [27].

Os comportamentos de liberação de nicotina de cigarros eletrônicos potencialmente influenciam o tratamento de cessação do tabagismo e o tabagismo passivo. Os estados de partição gás/partícula de nicotina em aerossóis pode afetar a deposição e absorção de nicotina no sistema respiratório. Os estudos da nicotina e características de liberação para cigarros eletrônicos têm grande significado potencial. Neste estudo, um método teórico foi estabelecido para explorar a liberação e partição de gás/partícula características da nicotina em aerossóis para cigarros eletrônicos. Os efeitos das composições PG/VG [1,2-propylene glycol (PG), vegetable glycerin (VG)] em E-líquidos, e as potências de aquecimento dos dispositivos nas emissões de

Parecer USP - OS 01/2022- PARTE I GGTAB (DEF) (2782225) SEI 25351.911221/2019-74 / pg. 3492

gás/partícula nos estados de partição da nicotina, foram analisados a partir de perspectiva da termodinâmica. O resultado da simulação do modelo foram consistentes com os dados experimentais acessados da literatura. Um maior rendimento de nicotina em aerossóis foi observado quando a potência de aquecimento do dispositivo aumenta. Sob o mesmo aquecimento e condição de energia, um maior teor de VG nas soluções resultou em menos quantidades de vaporização de e-líquidos e menor emissões de nicotina. Quando uma potência de aquecimento maior foi aplicada à bobina, uma fração de massa mais baixa de nicotina em fase gasosa em aerossóis em equilíbrio pode ser observada. Com maior teor de VG em e-líquidos, uma fração de massa mais baixa de nicotina na fase de partículas em equilíbrio ocorreria. Além disso, os resultados indicaram que a nicotina em aerossóis gerados a partir dos cigarros existiam principalmente na fase de partículas em equilíbrio. O estudo pode oferecer informações úteis para o público compreender os mecanismos potenciais dos cigarros eletrônicos. Os resultados podem fornecer mais informações para que a indústria estabeleça padrões técnicos para cigarros eletrônicos e para políticas regulatórias[32].

Quantificamos os metais em aerossóis primários e secundários gerados por três marcas de cigarros eletrônicos (CE). Ao combinar a amostragem do filtro de aerossol e a espectrometria de massa de plasma indutivamente acoplados (ICP-MS), avaliamos a massa de metais em função do aromatizante do CE, concentração de nicotina, potência do dispositivo, duração do sopro e envelhecimento dos dispositivos. As massas de Cr, Cu, Mn, Ni e Zn foram consistentemente altas em todas as marcas de aerossóis primários e secundários, alguns dos que estavam acima da quantidade máxima de ingestão diária regulada, especialmente para Cr e Ni com massa (nanogramas por 10 sopros) emitido a 117 ± 54 e 50 ± 24 (JUUL), 125 ± 77 e 219 ± 203 (VOOPOO), e 33 ± 10 e 27 ± 2 (Vapor4Life). A análise indica que os metais são predominantemente liberados do líquido do CE, potencialmente através de mecanismos como a ruptura de bolhas ou a vaporização de compostos metal-orgânicos. Altos teores de metal também foram observados em simulados com aerossóis secundários, geralmente em 80-90% dos em aerossóis primários[33].

Parecer USP - OS 01/2022- PARTE I GGTAB (DEF) (2782225) SEI 25351.911221/2019-74 / pg. 3493

Este estudo avaliou o impacto da variável temperatura e fatores ambientais na distribuição de produtos de emissão vaping (VEA) na fase de partículas. Nossos resultados apoiam pesquisas anteriores que à medida que a temperatura aplicada da bobina do cigarro eletrônico aumenta, as identidades e as concentrações de produtos de degradação de VEA mudam consideravelmente. Temperaturas mais altas promovem grandemente a decomposição tanto do padrão VEA quanto produtos de degradação de maior peso molecular como a vitamina E (VE), fitol e 2,6,10-trimetil-dodecano. Além disso, observou-se distribuições diferenciais de produtos quando o VEA foi vaporizado versus quando o VEA foi aquecido na ausência do dispositivo, sugerindo que a pirólise de baixa temperatura observada durante o vaping pode exigir a presença de um catalisador presente no dispositivo ou no ambiente circundante. No geral, esses resultados fornecem evidências de que a temperatura e os fatores externos desempenham um papel importante na decomposição do VEA durante o processo de vaping. Como cada um desses compostos pode ter propriedades químicas e mecanismos de toxicidade diferentes, alterações nos parâmetros de vaping podem afetar a exposição a usuários de vape ativos e passivos que inalam produtos de emissão capazes de permanecer no ar por longos períodos. Enquanto a temperatura e o dispositivo vaping afetam claramente a degradação do e-líquido usado, é importante observar a ampla gama de parâmetros vaping personalizáveis, incluindo os e-líquidos usados, a taxa de fluxo aplicada, a duração do sopro e o intervalo entre os sopros e muito mais. Muitos desses parâmetros já foram encontrados para impactar significativamente a degradação de e-líquidos usados e, portanto, os riscos à saúde dos usuários de vape[34].

Os aerossóis contêm várias quantidades de produtos químicos tóxicos, incluindo metais. O objetivo deste estudo foi avaliar os fatores que podem influenciar níveis de metal, incluindo sabor e teor de nicotina no e-líquido e duração do sopro. Os aerossóis foram recolhidos de cigarros eletrônicos de sistema fechado (baseado em cartucho) e de sistema aberto usando e-líquidos com diferentes sabores (fruta, tabaco e mentol), teor de nicotina (0, 6, 24 e 59 mg/mL) e diferentes durações de sopro (1, 2 e 4s). As concentrações de 14 metais nos aerossóis coletados foram medidas usando plasma acoplado indutivamente na espectroscopia de massa. As concentrações de aerossol de As, Fe e Mn

Parecer USP - OS 01/2022- PARTE I GGTAB (DEF) (2782225) SEI 25351.911221/2019-74 / pg. 3494

variaram significativamente entre frutas, tabaco e sabores de mentol em dispositivos de sistema fechado e de sistema aberto. As concentrações de Al, Fe, Sn e U foram significativamente maior em aerossóis com sabor de tabaco ou mentol em comparação com sabores de frutas em dispositivos de sistema fechado. Os níveis de aerossol foram significativamente maiores em aerossóis com sabor de tabaco em comparação com sabores de frutas em dispositivos de sistema aberto. As concentrações de As, Fe e Mn foram maiores em aerossóis com sabor de tabaco em comparação com sabores de mentol em ambos os tipos de dispositivos. A concentração mediana de Pb diminuiu significativamente de 15,8 para 0,88 µg/kg quando o teor de nicotina aumentou de 0 para 59 mg/mL, e a concentração mediana de Ni foi 9,60 vezes maior em aerossóis com nicotina de 59 mg/mL em comparação com 24 mg/mL (11,9 vs. 1,24 µg/kg) para dispositivos de sistema fechado. Diferenças insignificantes foram observadas nas concentrações de metal do aerossol para diferentes durações de sopro. As concentrações de aerossol metálico variaram amplamente entre os diferentes sabores e teores de nicotina, mas não pela duração do sopro. Sabor e teor de nicotina do e-líquido pode ser um fator potencial nas emissões de metais. Alguns elementos apresentaram maiores concentrações sob certas condições, destacando a necessidade urgente de desenvolver regulamentos rigorosos de produtos, especialmente na composição do e-líquido e conteúdo de nicotina para informar os usuários de cigarros eletrônicos sobre a exposição ao metal por meio do cigarro eletrônico[35].

Cigarros eletrônicos estão disponíveis em uma variedade de dispositivos com e-líquidos também disponíveis em muitos sabores e concentrações de nicotina, embora inferiores a 20 mg/mL na Europa. Dada a dinâmica desses produtos, é importante avaliar o conteúdo do produto, incluindo rotulagem, teor de nicotina versus alegação rotulada, forma de nicotina e outros aspectos que podem ajudar nas decisões políticas e alinhar com a Diretiva de Produtos do Tabaco (TPD). Aqui, realizamos um estudo em 86 e-líquidos de sete países europeus (Croácia, República Tcheca, França, Alemanha, Itália, Polônia e Estados Unidos Kingdom) com 34 marcas de líquidos diferentes e 57 sabores diferentes. Conteúdo de nicotina versus rotulado, rotulagem, volume, pH e forma de nicotina (ou seja, nicotina de base livre) foram avaliados. De todos os produtos testados, oito deles

Parecer USP - OS 01/2022- PARTE I GGTAB (DEF) (2782225) SEI 25351.911221/2019-74 / pg. 3495

da Alemanha, Polônia e Reino Unido (de 3 a 18 mg/mL), atenderam aos critérios de ± 2%. O critério de 10% foi atendido por 50 (58,1%) líquidos de todos os países. Entre 71 líquidos que continham nicotina (um e-líquido marcado como 6 mg/mL não tinha nível de nicotina quantificado), a quantidade de nicotina de base livre diferiu de 0 a 97,8%, com valor médio de 56,5 ± 35,7. Nenhum dos líquidos testados tinha sal de nicotina listado nos ingredientes. Portanto, um baixo nível de nicotina de base livre em alguns líquidos foi provavelmente alcançado por aromatizantes adicionados. Todos os líquidos testados apresentados neste estudo atenderam aos requisitos básicos requisitos do TPD. Houve diferenças no escopo das informações sobre nocividade, tipo de advertências nas embalagens, afixação de folhetos, colocação de símbolos gráficos e discrepâncias entre as concentrações de nicotina declaradas e quantificadas[36].

Excipientes e solventes[37]

Propilenoglicol e glicerol foram os principais ingredientes em proporção em cada e-líquido. A razão propilenoglicol/glicerol não foi especificada para três e-líquidos. A maioria dos E-líquidos foram rotulados como incluindo 30% de propilenoglicol/70% de glicerol, mas o valor real estava dentro de 10 pontos percentuais do valor rotulado para apenas 11 (propilenoglicol) ou 21 (glicerol) desses 62 e-líquidos; em um caso, a razão propilenoglicol/glicerol foi o inverso do indicado no rótulo. O teor médio de propilenoglicol foi de 77,4% do valor do rótulo (desvio padrão [SD], 18,5%; intervalo 43,7–126,8%), o teor médio de glicerol foi de 111,8% do valor do rótulo (SD, 9,7%; intervalo, 88,5-137,5%). A magnitude dessas diferenças foi consistente com os fabricantes misturando propilenoglicol e glicerol em volume para volume em vez de uma base peso-para-peso; como a densidade do propilenoglicol é 1,04 g/cm³ e que de glicerol é de 1,26 g/cm³, baseado em volume a mistura aumentará a quantidade de glicerol em cerca de 21% do nível pretendido. O álcool benzílico, um solvente/intensificador de sabor, foi encontrado em 42 de 65 E-líquidos e 32 dos 65 e-líquidos envelhecidos, em níveis de até 1687 mg/L. Álcool benzílico é um agente sensibilizador dérmico e alérgeno cutâneo que provoca reações graves em algumas pessoas[37].

Parecer USP - OS 01/2022- PARTE I GGTAB (DEF) (2782225) SEI 25351.911221/2019-74 / pg. 3496

Nicotina[37]

A nicotina foi encontrada em pequenas quantidades em seis e-líquidos frescos (máximo, 3,25 mg/L), mas não em e-líquidos envelhecidos. Os resultados para as amostras podem indicar processos de fabricação mais limpos, ou que a nicotina estava presente como sais de nicotina e não como base livre nicotina. A nicotina é relativamente comum em e-líquidos, com implicações para a saúde e dependência. Nicotina em E-líquidos australianos “sem nicotina” pode ser resultado de contaminação acidental ou mau controle de qualidade durante a fabricação. A nicotirina, formada pela desidrogenação e oxidação de nicotina geralmente não é detectada em E-líquidos a menos que tenham sido expostos ao ar, caso em que se acumula ao longo do tempo. Detectou-se em sete frescos (incluindo dois que também continham nicotina) e nove e-líquidos envelhecidos (máximo, 2,9 µg/L), indicando que continham anteriormente nicotina[37].

Produtos químicos aromatizantes

Uma variedade de produtos químicos aromatizantes foi detectada em produtos e-líquidos frescos e envelhecidos. Alguns, incluindo furfural, timol e 4-(4-metoxifenil) -2-butanona foram achados raramente ou em níveis muito baixos. Benzaldeído, adicionado a E-líquidos por seu sabor amendoada, foi detectado em 60 de 61 e-líquidos envelhecidos em concentrações que variam de 11,4 µg/L a 17,3 mg/L. O benzaldeído inibe o citocromo P450 microssomal 2A6 (CYP2A6)19 – aumentando a exposição sistêmica à nicotina e concentrações de nicotina no sangue em fumantes — reduz fagocitose, e é irritante por inalação. O benzaldeído também pode reagir com e-líquidos propilenoglicol, produzindo aldeído acetais de propilenoglicol que ativam os receptores irritantes das vias aéreas. Outros produtos químicos aromatizantes que encontramos com frequência ou em altas concentrações são[37]:

- mentol: 44 líquidos frescos (máximo, 205 mg/L) e 50 líquidos eletrônicos envelhecidos (máximo, 176 mg/L);
- etil maltol: 58 E-líquidos frescos (máximo, 2583 mg/L) e 52 envelhecidos (máximo, 4084 mg/L);
- trans-cinamaldeído: 48 frescos (máximo, 97,9 mg/L) e 38 e-líquidos envelhecidos (máximo, 142,5 mg/L); e

Parecer USP - OS 01/2022- PARTE I GGTAB (DEF) (2782225) SEI 25351.911221/2019-74 / pg. 3497

- etil vanilina: 59 frescos (máximo, 2192 mg/L) e 50 envelhecidos E-líquidos (máximo, 3393 mg/L).

A alta frequência de detecção e as altas concentrações desses produtos químicos têm implicações para a saúde. O mentol aumenta as propriedades viciantes da nicotina e inibe o metabolismo da nicotina. O mentol foi detectado na maioria dos e-líquidos, mas apenas uma pequena proporção foi rotulada como “mentol” – ou sabor “gelo”. Por outro lado, um e-líquido “mentol” contendo sem mentol, e pode ter análogos potencialmente cancerígenos como pulegone, ou “refrigerantes” sintéticos como N-etil-p-mentano-3-carboxamida. O etil maltol é adicionado aos E-líquidos como adoçante. Os efeitos de aquecimento e inalação são amplamente desconhecidos, mas aumentam a formação de radicais livres nos aerossóis do cigarro eletrônico. Os radicais livres induzem a estresse oxidativo, que afetam a sobrevivência e proliferação celular, e inflamação. Etil maltol reage com ferro e cobre (potencialmente presente em E-líquidos como resíduo de bobina) para produzir complexos de hidroxipiranona. O trans-cinamaldeído prejudica a função da célula imune inata no pulmão, suprime a motilidade ciliar das células epiteliais das vias aéreas brônquicas e função mitocondrial, inibe o CYP2A6 microssomal, prejudica a função de neutrófilos, macrófagos e células natural killer, e reduz a explosão oxidativa quando aquecido e inalado. A etil vanilina é amplamente utilizada em alimentos, bebidas, cosméticos e drogas por seu potente odor e sabor de baunilha. Em e-líquidos, isto reduz a explosão oxidativa e inibe a formação de radicais livres in vitro. Como o benzaldeído, ambos trans-cinamaldeído e etil vanilina reagem com propilenoglicol em E-líquidos para produzir aldeído acetais de propilenoglicol[37].

Outros produtos químicos

Encontramos 2-clorofenol em 27 amostras frescas e 30 envelhecidas, em concentrações de até 206 mg/L. Produtos químicos semelhantes foram identificados como resíduos de pesticidas ou herbicidas ou subprodutos de decomposição em óleo de canola, do qual o glicerol é derivado. Embora não tão onipresente quanto em nosso estudo anterior, este produto químico altamente tóxico, usado em desinfetantes e inseticidas, continua a ser um problema para o processo de manufatura do e-líquido[37].

Parecer USP - OS 01/2022- PARTE I GGTAB (DEF) (2782225) SEI 25351.911221/2019-74 / pg. 3498

Hidrocarbonetos aromáticos policíclicos

Os PAHs são produzidos durante a decomposição térmica do material, incluindo tabaco e combustíveis fósseis. Em temperatura mais baixa a decomposição térmica em cigarros eletrônicos geralmente produz uma maior proporção de PAHs de baixo peso molecular, como acenaftileno, fluoreno e antraceno. A maioria dos HPAs são cancerígenos conhecidos ou suspeitos, e a exposição tem sido associada com uma série de efeitos adversos à saúde em humanos. Geralmente detectamos PAHs em níveis muito baixos. O processo de envelhecimento acelerado não aumentou os níveis de qualquer HAP; os de benzo[a]pireno, benzo[b]fluoranteno, benzo[k]fluoranteno e pireno foram todos marcadamente mais baixos em e-líquidos envelhecidos do que em e-líquidos frescos; na verdade, benzo[a]pireno e benzo[b]fluoranteno não foram detectados em e-líquidos envelhecidos. Esses PAHs de alto peso molecular podem ter sido modificados quimicamente para PAHs de baixo peso molecular (que não analisamos), ou PAHs formados durante o processo de envelhecimento podem ter sido preferencialmente volatilizados e não recuperados[37].

Há poucos dados atuais sobre o mercado canadense de cigarros eletrônicos, particularmente sobre o conteúdo de nicotina, rotulagem e sabores. Esta varredura de varejo on-line descobriu que metade dos e-líquidos oferecidos eram nicotina base salina, metade era base livre, e alguns eram híbridos. Entre os e-líquidos contendo nicotina, a concentração de nicotina foi maior entre e-líquidos à base de sal (média: 3,4%; intervalo: 0,3%-6,5%) do que à base livre (média: 0,5%; intervalo: 0%–1,8%). Onze categorias de sabores de E-líquidos foram identificados, sendo as frutas o mais comum, seguido de doces/sobremesas e bebidas sem álcool. As descobertas demonstram a diversidade de e-líquidos vendidos online no Canadá e que as restrições de sabor e limites de nicotina irão restringir uma grande proporção de e-líquidos[39].

Um total de 13 dispositivos únicos foram incluídos nas análises (por exemplo, Aspire Breeze, blu, Hyde, JUUL, Mr. Fog, NJOY Ace, Posh, Puff Bar, SMOK Nord, SMOK Novo, Suorin Air, Vaporesso e Vuse Alto). Em relação ao tipo de dispositivo, 80,9% relataram usar um cigarro eletrônico baseado em cápsulas e 19,1% usavam cigarro eletrônico descartável. Para e-cigarette baseado em

Parecer USP - OS 01/2022- PARTE I GGTAB (DEF) (2782225) SEI 25351.911221/2019-74 / pg. 3499

cápsulas, as três marcas mais usadas regularmente foram: JUUL (60,6%), SMOK (13,4%) e Vuse (9,1%). Os três primeiros com mais regularidade marcas utilizadas entre os usuários de cigarros eletrônicos descartáveis foram: Puff Bar (55,8%), Hyde (6,1%) e Posh (6,1%). O poder dos dispositivos de cigarro eletrônico usados pela amostra variou entre 4 e 16 W, com quase metade (49,6%) usando dispositivos (faixa: 4,0 a < 8,2 W). A concentração de nicotina variou de 25,0 a 86,9 mg/mL, com a maioria (51,1%) usando líquidos de cigarro eletrônico com concentrações de nicotina na faixa média (60 a < 83,4 mg/ml). O fluxo de nicotina variou de 56,3 a 144,6 de nicotina emitida em µg/s), com quase metade (49,6%) usando um dispositivo de baixo fluxo de nicotina (faixa: 56,3 a < 76,3 µg/s). Os resultados suportam a hipótese de que o dispositivo de cigarro eletrônico e características do líquido estão associadas à dependência de nicotina, o fluxo de nicotina está associado a uma medida validada de dependência de nicotina entre os atuais usuários de cigarros eletrônicos[40].

Cigarro eletrônico, ou vaping, produtos (EVP) aquecem líquidos (“e-liquids”) que contêm substâncias (lícitas ou ilícitas) e entregam partículas aerossolizadas nos pulmões. Comercialmente óleos disponíveis, como acetato de vitamina E (VEA), óleo de vitamina E, coco e cadeia média triglicerídeos (MCT) eram frequentemente os constituintes de e-líquidos associados a um cigarro eletrônico, ou vaping, lesão pulmonar associada ao uso do produto (EVALI). O objetivo deste estudo foi avaliar as características físicas baseadas em massa dos e-líquidos aerossolizados preparados usando esses diluentes de óleo. Essas características eram distribuições de tamanho de partícula para modelagem em deposição respiratória regional e massa total de aerossol baseada em sopro para estimar a número de partículas entregues ao trato respiratório. Quatro tipos de e-líquidos foram preparado pela adição de terpenos aos diluentes de óleo individualmente: VEA, óleo de vitamina E, óleo de coco, e MCT. A deposição de aerossóis de EVP na inalação foi estimada usando o modelo de dosimetria (MMAD). A partir desses resultados, foi calculada a fração exalada de aerossóis de EVP como substituto do potencial de exposição de secundário. O MMAD de VEA (0,61µm) foi estatisticamente diferente em comparação com MCT (0,38µm) e óleo de coco (0,47µm), mas não para óleo de vitamina E (0,58µm); p < 0,05. Uma distribuição de tamanho de aerossol mais

Parecer USP - OS 01/2022- PARTE I GGTAB (DEF) (2782225) SEI 25351.911221/2019-74 / pg. 3500

ampla foi observada para VEA (GSD 2,35) e MCT (GSD 2,08) em comparação com óleo de coco (GSD 1,53) e Vitamina E (GSD 1,55). Independentemente das diferenças estatísticas entre MMADs, a dosimetria de modelagem resultou na deposição regional e lobular semelhante de partículas para todos os E-líquidos no trato respiratório. A deposição fracionada mais alta (~0,08 ou mais) foi prevista na região pulmonar, que é consistente como local de lesão entre os casos EVALI. Cálculos de exposição secundária indicaram que uma quantidade substancial de aerossóis de EVP podem ser exalados, o que tem implicações potenciais para os espectadores[41].

O método foi aplicado a 37 e-líquidos diferentes de três diferentes classes de sabores (ou seja, frutado, tabaco e tônico). A concentração média de todos os analitos está alinhada com os menores valores medidos na literatura, confirmando assim que, também neste caso, o potencial risco à saúde relacionado à quantidade de elementos tóxicos em e-líquidos é de magnitude menor do que a medida para cigarros tradicionais. Quase todos os elementos tóxicos foram encontrados abaixo de uma quantidade muito baixa e, muitas vezes, eles estavam abaixo do Limit of Quantification (LoQ) relevante. Os dados obtidos também dão conta pelas pequenas diferenças entre as classes de sabores. Exposição de sabores de tabaco e tônicos a maior e a menor quantidade de elementos, respectivamente. Os resultados do Principal components analysis (PCA) mostrou que a abordagem multivariada permitiu fácil diferenciação dos elementos derivados dos constituintes e os dos sabores adicionados. Por esse motivo, essa abordagem pode ser generalizada de forma a minimizar a quantidade de cada elemento nos e-líquidos finais[42].

Investigamos a possível transferência de metais da bobina para o e-líquido e o aerossol gerado, e como a exposição a este aerossol pode aumentar a carga corporal de metal nos usuários de cigarro. Recrutamos 75 usuários de cigarros eletrônicos (50 que apenas vaporizaram e 25 usuários duplos que fumavam) e 25 controles que não vaporizaram nem fumavam. Amostras de e-líquido antes (dispenser e-liquid) e depois (tank eliquid) adicionados aos seus dispositivos foram recolhidos. Amostras de aerossol foram coletadas usando um método de condensação. Todos os participantes forneceram amostras de urina e cabelo.

Parecer USP - OS 01/2022- PARTE I GGTAB (DEF) (2782225) SEI 25351.911221/2019-74 / pg. 3501

Todas as amostras foram analisadas para metais. Nós observamos concentrações de metal mais altas no aerossol e no e-líquido do tanque (em contato com a bobina) em comparação com o dispensador e-líquido (antes do contato com a bobina). As concentrações medianas para alguns dos metais com aumentos notáveis no e-líquido de aerossol e tanque vs. e-líquido do dispensador foram 36,90 e 62,73 vs. 18,29 µg/kg para Al; 6,71 e 28,97 vs. 0,98 µg/kg para Cr; 91,39 e 414,47 vs. 1,64 µg/kg para Ni; 738,99 e 744,24 vs. 16,56 µg/kg para Zn; e 10,17 e 22,31 vs. 0,88 µg/kg para Pb. Também encontramos concentrações detectáveis e potencialmente altas de outros metais como Mn, Cu, Sb e Sn. Na urina, aumentos nos níveis médios (µg/g de creatinina) em vapers/duals vs. controles foram observados para alguns metais, incluindo Cr (0,34/0,28 vs. 0,20), Cu (1,72/2,36 vs. 1,46), Sn (0,26/0,31 vs. 0,18) e Pb (0,39/0,44 vs. 0,22). No cabelo, não houve diferenças nas concentrações de metais entre os três grupos. Em conclusão, os cigarros eletrônicos são provavelmente uma fonte de metais como Cr, Cu, Ni, Pb ou Sn. Esses metais provêm do aparelho, provavelmente da resistência ao aquecimento, pois suas concentrações eram baixas no dispensador de e-líquido e superior no aerossol e o e-líquido deixado no tanque[43].

A lesão pulmonar associada ao uso de cigarro eletrônico ou vaping (EVALI) foi identificada com os incidentes de um surto de lesões pulmonares agudas associadas ao uso de cigarros eletrônicos (e-cigs) e atribuído ao acetato de vitamina E em e-líquidos à base de cannabis fora do mercado. Aparte de EVALI, hipersecreção de muco, passagens nasais irritadas e olhos lacrimejantes e vermelhos foram definidos como queixas associadas a vaping de e-líquidos à base de nicotina. A composição química de e-líquidos varia entre fabricantes e falta supervisão robusta de ingredientes. Os fabricantes usam produtos químicos considerados “geralmente reconhecidos como seguros” (GRAS) pelo FDA, uma designação para produtos químicos usados em alimentos a serem ingeridos. A maioria dos produtos químicos “GRAS” está associada a pelo menos um Sistema de Harmonização Global (GHS) em classe de advertência, variando de irritante a tóxico. A análise química não direcionada é crítica em avaliar produtos e-líquidos para determinar a composição química; igualmente importante é a quantificação de componentes para ajudar a elucidar os danos potenciais de

Parecer USP - OS 01/2022- PARTE I GGTAB (DEF) (2782225) SEI 25351.911221/2019-74 / pg. 3502

exceder limites de exposição recomendados. A triagem não direcionada de e-líquidos foi realizada usando cromatografia gasosa-espectrometria de massa (GC-MS) e Análise Direta em Real de Espectrometria de massa e identificou 350 constituintes de 241 produtos analisados. Nicotina, cafeína, mentol e vitamina E foram confirmados e quantificados por GC-MS, o etanol foi confirmado e quantificado por detecção de ionização de chama dupla por cromatografia gasosa de headspace (HS-GC-FID), e olivetol e canabinóides foram confirmados e quantificados por cromatografia líquida em conjunto de espectrometria de massa (LC-MS/MS). Concentrações máximas identificadas de nicotina, cafeína, mentol, vitamina E, etanol, olivetol, Δ9-tetrahidrocanabinol e canabidiol foram 56,4, 26,9, 4,28, 307,9, 217,2, 399,6, 497,7 e 332,6 mg/ml, respectivamente. Avaliação de análise não direcionada e quantificação de componentes químicos não rotulados de e-líquidos é essencial para melhorar a etiologia da lesão pulmonar aguda e impactos menos graves da vaping, tanto a curto quanto a longo prazo[44].

Análises combinadas de aerossóis não direcionados e direcionados identificou entre 94 e 139 compostos nos aerossóis aromatizados, em comparação com uma estimativa de 72-79 no aerossol sem sabor. Isso é significativamente menos complexo (em 1-2 ordens de magnitude) do que a composição relatada da fumaça do cigarro. Combinando os dois tipos de análise identificados 5–12 compostos além daqueles encontrados apenas por análise não direcionada. Gravimetricamente, 89-99% da composição do aerossol do cigarro eletrônico era composta de glicerol, propileno glicol, água e nicotina, e cerca de 3% eram compostos por outros constituintes menores. Dados comparáveis para o cigarro de tabaco apontaram para 58-76% da fumaça de cigarro “alcatrão” sendo composta de constituintes menores. Níveis do alvo tóxicos nos aerossóis de cigarros eletrônicos foram significativamente menores do que aqueles na fumaça do cigarro, com reduções de 68,5–>99% sob condições de sopro ISO 3308 e 88,4–>99% reduções sob condições ISO 20778 (intensas)[45].

Existem lacunas de pesquisa na caracterização de metais tóxicos em produtos de cigarro eletrônico ou vaping (EVPs), pois esses analitos normalmente têm baixas concentrações e a maioria das armadilhas de aerossol padrão técnicas

Parecer USP - OS 01/2022- PARTE I GGTAB (DEF) (2782225) SEI 25351.911221/2019-74 / pg. 3503

têm alto fundo de metais. Uma complicação adicional surge das diferenças nas formulações líquidas EVP com produtos de nicotina com propriedades polares e produtos sem nicotina e muitas vezes não polar. Diferenças em matrizes polares e não polares, e o aerossol subsequente químico de várias EVPs exigiram modificações de nossa EVP à base de nicotina relatada anteriormente no método aerossol. Validação e aplicação do método expandido, adequado tanto para hidrofóbicos e aerossóis hidrofílicos, são relatados aqui. Os metais analisados para este estudo foram Al, Cr, Fe, Co, Ni, Cu, Cd, Sn, Ba e Pb. Os limites do método de detecção para o método modificado variaram de 0,120 ng/10 puffs para Cd a 29,3 ng/10 puffs para Al, e foram maiores do que o relatado para o método anterior. Os resultados das análises de metais em aerossóis obtidos de 50 produtos EVP são relatados. Os aerossóis de EVP à base de canabinóides estavam abaixo dos níveis reportáveis, exceto para uma amostra com 16,08 ng/10 puffs para Cu. Os resultados de EVP à base de nicotina variaram de 6,72 ng/10 puffs para Pb a 203 ng/10 puffs para Sn. Os resultados das análises para esses metais mostraram que os aerossóis de apenas 5 dos 50 dispositivos testados tinham concentrações de metais detectáveis[46].

No estudo atual, detectamos mais de 100 terpenos e extractos naturais, 19 canabinóides incluindo alguns canabinóides, como canabicitrano (CBT), canabivarina (CBV), canabicounaronona, (6aR,9R) -delta10-THC, (6aR,9S)-delta10-THC, 9(S)-delta6a,10a-THC e Cannabifuran, exo-THC e Hexahidrocanabinol, bem como outros potenciais aditivo tóxico, como VEA, PEGs e MCTs em vape testado cartuchos. Nosso estudo mostrou que mais terpenos e canabinóides menores podem ser produzidos via vaporização e aerossolização do óleo vape. Delta9-THC e potencial tóxico aditivos foram encontrados em níveis mais baixos em vapor e aerossol amostras. Atualmente, as interações entre grande quantidade de os terpenos liberados por aquecimento, maiores e menores canabinóides e aditivos, incluindo VEA, MCTs ou PEGs, bem como os subprodutos de interação potenciais não se estudou. As quantidades de canabinóides inalados podem variar de sopro em sopro e dependem da qualidade do óleo vape e dispositivos[47].

Parecer USP - OS 01/2022- PARTE I GGTAB (DEF) (2782225) SEI 25351.911221/2019-74 / pg. 3504

Foram obtidos resultados de partículas de aerossóis de ENDS com sabor de menta, mentol e tabaco obtidos a partir de dispositivos de cápsulas. O número de partículas distribuídas por 10 inalações de aerossol do regime CORESTA diferiu amplamente de cápsula para cápsula. As concentrações totais de metais determinadas em aerossol de grupos separados de cápsulas dos mesmos fabricantes, também refletiram diversas concentrações de alguns metais de cápsula para cápsula, o que confirmou a variabilidade comumente observada de concentração de metal ou partículas mesmo entre cápsulas compradas ao mesmo tempo. Na maioria dos casos, as diferenças no tamanho mais frequente (a partir do pico de distribuição de tamanho de partícula) e tamanho médio de partícula do aerossol ENDS foram menores do que as diferenças nos tamanhos frequentes e médios de nanopartículas das suspensões fabricadas de nanopós. Isso se deve possivelmente à diferença nas origens das partículas nos processos de fabricação versus as origens das partículas de aerossol, à medida que os componentes do dispositivo ENDS corroem. Havia poucas partículas detectáveis contendo cromo por 10 sopros de aerossol de myblu Mint-sation, Juul Mint e apenas um pouco mais em aerossol de Juul Classic Tobacco, myblu Tobacco Chill, Vuse Alto Menthol e Rich Tobacco pods. As concentrações de partículas de óxido de zinco por 10 puffs também foram baixas. Baixas concentrações de zinco foram predominantemente dissolvidas, em vez de na forma de partículas. O teor de metal dissolvido muito baixo contribuiu para limites irregulares para metais como estanho e chumbo, bem como em cápsulas Juul. Nenhum dos sistemas de cápsulas avaliados apresentou evidências de solda de estanho ou chumbo. No entanto, as análises mostraram que alguns componentes da cápsula tinham ligas que incluíam pequenas porcentagens de chumbo e estanho (Vuse) ou pequenas inclusões de partículas de estanho dispersas na liga homogênea (myblu), enquanto o estanho e o chumbo observados em aerossóis de as gerações anteriores de dispositivos ENDS geralmente se originavam do uso de soldas. Os conectores elétricos para todos os três sistemas de cápsulas eram compostos de uma liga revestida de níquel/ouro. Verificou-se que os núcleos dos conectores elétricos myblu continham baixos níveis de estanho, enquanto o fio condutor elétrico Vuse para o conector revestido de níquel/ouro continha baixos níveis de estanho e chumbo na liga de subsuperfície. Nenhum estanho ou chumbo foi observado nas ligas de

Parecer USP - OS 01/2022- PARTE I GGTAB (DEF) (2782225) SEI 25351.911221/2019-74 / pg. 3505

superfície de nenhum dos conectores elétricos. No entanto, o conector foi cravado no condutor, causando rachaduras na superfície do conector, permitindo o contato do líquido com a composição do núcleo do conector. Esta é uma explicação para a presença de estanho, chumbo, cobre e zinco no líquido e aerossol deste dispositivo[48].

Não houve partículas detectáveis contendo chumbo em aerossóis de cápsulas myblu Mint-sation que foram analisadas para este estudo, e muito poucas em aerossol de Juul Mint, Classic Tobacco e algumas cápsulas myblu Tobacco Chill. Esses dados foram consistentes com concentrações de chumbo em aerossol abaixo do limite de detecção para todos os sabores de cápsulas Juul analisados em outro estudo e com análise SEM/EDS dos componentes metálicos internos que estavam em contato com o líquido para os dispositivos avaliados. As concentrações de partículas variaram de partículas não detectáveis contendo chumbo a 41.000 partículas por 10 inalações em aerossol de uma cápsula myblu Tobacco Chill. As concentrações de partículas contendo estanho variaram de muito baixas em aerossol da maioria das cápsulas a 170.000 partículas por 10 baforadas em aerossol de myblu Tobacco Chill, ilustrando novamente a variabilidade de cápsula para cápsula. O número elevado de partículas de estanho (170.000 por 10 baforadas) foi observado no aerossol de uma cápsula. A análise SEM-EDS mostrou que o estanho não era um componente do material da superfície, mas um componente menor dos núcleos dos conectores elétricos myblu e Vuse[48].

As partículas de óxido de cobre foram elevadas em aerossóis de cápsulas myblu e Vuse em comparação com aerossóis de cápsulas Juul. A análise mostrou que os núcleos dos conectores elétricos em ambos myblu eram compostos de aproximadamente 95% de cobre e 5% de estanho, e os interiores dos conectores Vuse eram de aproximadamente 60% de cobre, 30% de zinco, com pequenas quantidades de ferro, estanho e chumbo. As composições dos núcleos dos conectores elétricos Juul foram consistentes com aço inoxidável. Esses dados foram consistentes com o maior número de partículas contendo cobre no aerossol das cápsulas myblu e Vuse em comparação com os aerossóis das cápsulas Juul. Investigações adicionais de conectores elétricos de cápsulas

Parecer USP - OS 01/2022- PARTE I GGTAB (DEF) (2782225) SEI 25351.911221/2019-74 / pg. 3506

myblu antes e depois de 50 baforadas mostraram o desenvolvimento de corrosão contendo cobre na superfície durante a vaporização. A determinação de altas concentrações de partículas contendo cobre em aerossol obtido de alguns dispositivos de cápsula é consistente com concentrações elevadas de cobre em análises de metal em aerossol total de gerações anteriores de Blu e dispositivos Vuse nos quais o cobre era um componente dos conectores elétricos de latão. No entanto, a análise de cápsulas myblu adquiridas dois meses depois da compra das cápsulas das quais o aerossol foi obtido para este estudo, revelou que as composições do núcleo do conector elétrico mudaram para 70% de ferro, 20% de cromo, e 10% de níquel, consistente com uma liga de aço inoxidável[48].

Baixas concentrações de partículas de níquel e óxido de ferro também foram observadas no aerossol das cápsulas de todos os dispositivos. As concentrações de partículas de níquel e ferro variaram de razoavelmente baixas em aerossóis de todos os três fabricantes de cápsulas, consistente com baixas concentrações de níquel relatadas anteriormente em análises totais de metal em aerossol Juul a 190.000 partículas por 10 sopros em aerossol de um Vuse Alto Rich Tobacco. A análise revelou que todos os pods dos fabricantes tinham 80% a 85% de níquel e 15% - 20% de ouro como componentes das ligas de superfície do conector elétrico. Os elementos de aquecimento consistiam de níquel e cromo (nicromo) em cápsulas Juul, uma liga de níquel, ferro e cromo em cápsulas myblu, mas o elemento de aquecimento cerâmico Vuse, construído predominantemente com óxidos de silício com uma pequena quantidade de alumínio, não continha níquel. Os recursos de análise de partículas de elemento duplo do módulo de software de nanopartículas beta Syngistix versão 3.0 foram explorados para determinar se havia evidências de formação de partículas que consistiam em vários óxidos metálicos em aerossóis. As capacidades de elemento duplo exigiram a determinação de um tempo de sedimentação de quadrupolo que não é usado no modo de partícula de elemento único e a determinação de uma combinação de tensão de campo axial e fluxo de gás da célula que prolonga o tempo para que as plumas de íons de partículas passem pela célula. A expansão das larguras de tempo da pluma de íons de partículas para 2.000 µs ou mais destina-se a fornecer um número suficiente de pontos de amostragem nos picos de intensidade para cada um dos dois elementos de

Parecer USP - OS 01/2022- PARTE I GGTAB (DEF) (2782225) SEI 25351.911221/2019-74 / pg. 3507

partículas coincidentes quando as plumas de íons atingem o detector. A tensão de campo axial foi diminuída a partir das configurações de intensidade ideais em favor da expansão da largura da pluma de íons de partículas através da célula. Essa sensibilidade diminuída, aumentou os limites de detecção de partículas para essas análises e resultou em contagens de partículas mais baixas, ao mesmo tempo em que conferiu a vantagem de determinar se havia evidência de partículas consistindo de vários óxidos metálicos. O software pode sobrepor impactos de íons no detector que ocorrem dentro da mesma pluma de íons e inferir partículas que possuem dois elementos. Os pares de elementos foram escolhidos para refletir as possibilidades de partículas de elemento duplo resultantes da corrosão de aço ou kanthal (cromo/ferro, ferro/níquel), ligas de nicromo (cromo/níquel), latão (cobre/zinco) e algumas soldas (estanho/chumbo). Devido às limitações atuais do instrumento, não foi possível determinar se os óxidos de estanho e chumbo estavam emparelhados em partículas únicas. Embora amônia e gases celulares mais pesados (nitrogênio e argônio) tenham sido tentados com o par de elementos de estanho/chumbo, não houve combinações de tensão de campo axial e fluxo de gás celular que fornecessem sensibilidade analítica suficiente em tamanhos de partículas fabricados usados neste estudo e pico formas suficientemente largas para fazer tais medições[48].

As análises de partículas de elemento duplo para os pares contendo cromo/ferro (sachês com sabor de menta ou mentol) mostraram que, embora as concentrações totais de partículas contendo cromo em aerossol fossem baixas e baixas em comparação com o número de partículas contendo ferro, todas do óxido de cromo foi emparelhado com óxido de ferro em aerossol do pod Juul Mint, consistente com a composição do tubo de aerossol de aço inoxidável, ou possivelmente o núcleo do conector elétrico. Metade do óxido de cromo foi emparelhado com óxido de ferro em aerossol da cápsula myblu Mint-sation, consistente com a composição da liga de aço usada para o tubo de aerossol. Nenhum dos números muito baixos de partículas de óxido de cromo foi emparelhado com óxido de ferro em aerossol de Vuse Alto Menthol. Isso foi consistente com a ausência de componentes de aço ou nicromo nas cápsulas Vuse, de acordo com a análise. Os resultados das análises de partículas de elemento duplo para o par ferro/níquel sugeriram que quase metade do ferro

Parecer USP - OS 01/2022- PARTE I GGTAB (DEF) (2782225) SEI 25351.911221/2019-74 / pg. 3508

aerossol total da cápsula Juul estava emparelhado com níquel. Aproximadamente uma em cada seis partículas contendo ferro em aerossol de cápsulas Vuse Alto foi emparelhada com níquel, e nenhuma das partículas contendo ferro em aerossol de myblu Mint-Sation foi emparelhada com níquel. Análises de partículas de elemento duplo para os pares contendo cromo/níquel mostraram que não havia partículas pareadas contendo cromo e níquel em aerossóis de myblu ou Vuse Alto, e 2,0% de níquel total e 20% de cromo-contendo partículas foram pareadas em aerossol das vagens de Juul. As ligas de aço inoxidável variam de aproximadamente 10,5% a 26% de cromo e 0% a 12% de níquel. As ligas de aço inoxidável são conhecidas por lixiviar nos alimentos durante o cozimento, enquanto o nicromo, geralmente 80% de níquel e 20% de cromo, é resistente à oxidação mesmo em temperaturas elevadas, a menos que na presença de ácidos fortemente oxidantes. Tomados em conjunto, esses dados são mais consistentes com a possibilidade de aço ou ligas semelhantes contendo ferro como fontes significativas de partículas contendo óxido de cromo, ferro e níquel, em vez de elementos de aquecimento de nicromo. Esses dados não suportam sugestões de que os elementos de aquecimento de nicromo (ou filamentos) são as principais fontes de níquel e cromo em aerossóis ENDS em dispositivos de uso único ou cápsulas recentemente obtidas usados neste trabalho, embora não possamos descartar a degradação limitada de elementos de aquecimento de nicromo utilizados por maiores períodos de tempo em dispositivos com tanques ou cartuchos recarregáveis[48].

A maioria das partículas contendo cobre Vuse Alto não foram pareadas, como esperado quando não há latão presente nas superfícies dos componentes do dispositivo. Embora 43% das partículas contendo zinco tenham sido determinadas como emparelhadas, havia muito poucas partículas contendo zinco, resultando em emparelhamento com apenas 0,5% das partículas contendo cobre. No entanto, um exame mais detalhado da liga abaixo da superfície do conector mostrou que havia latão abaixo da superfície que também continha pequenas quantidades de estanho e chumbo. Como essa liga não estava na superfície onde seria exposta ao líquido ENDS, esse achado é consistente com o baixo número de partículas com cobre e zinco pareados no aerossol. Assim, uma mudança significativa no design dos componentes entre

Parecer USP - OS 01/2022- PARTE I GGTAB (DEF) (2782225) SEI 25351.911221/2019-74 / pg. 3509

os dispositivos de cápsulas em comparação com os dispositivos de geração anterior é a determinação de não haver componentes de latão expostos superficialmente a líquidos[48].

Para resolver essas lacunas de conhecimento, realizamos um estudo comparativo analisando emissões tóxicas relevantes de cinco cigarros eletrônicos variando em pavio, bobina atomizador, e teor de ácido benzóico e dois cigarros de tabaco, quantificando 97 aerossóis constituintes e 84 compostos de fumaça, respectivamente. Nosso foco foi o potencial para ácido benzóico em e-líquidos e mechas de algodão para formar tóxicos de aerossol através reações de degradação térmica e o potencial de bobinas de liga de níquel-ferro para catalisar degradação de formadores de aerossóis. Além disso, analisamos as emissões de cigarros eletrônicos por 19 compostos de sabor, produtos de decomposição térmica e contaminantes de e-líquidos que o FDA propôs recentemente adicionar à lista estabelecida de Nocivos e Potencialmente Constituintes Nocivos (HPHCs) em produtos de tabaco. As análises para benzeno e fenol não mostraram evidência de decomposição do ácido benzóico nos cigarros eletrônicos testados. Medidas de algodão produtos de decomposição, como carbonilas, hidrocarbonetos, aromáticos e PAHs, indicou ainda que mechas de algodão podem ser usadas sem degradação térmica em desenhos de cigarros eletrônicos. Nenhuma evidência foi encontrada para decomposição térmica aprimorada de propilenoglicol ou glicerol pela bobina de níquel-ferro. Dezesseis dos 19 compostos propostos pelo FDA não foram detectados nos cigarros eletrônicos. Comparando as emissões tóxicas de e-cigarros e cigarros de tabaco mostraram que os níveis dos nove TobReg da OMS tóxicos prioritários da fumaça do cigarro foram mais de 99% menores nos aerossóis de cada um dos cinco cigarros eletrônicos em comparação com os cigarros comerciais e de referência[49].

Químicos de sabor e nicotina foram identificados e quantificados em dois fluidos de recarga em aerossóis gerados por máquina e aerossóis exalados por 10 participantes humanos. “Dewberry Cream” teve cinco químicos de sabor dominantes (≥1 mg/mL) (maltol, etil maltol, vanilina, etil vanilina, furaneol), enquanto “Cinnamon Roll” tinha um (cinamaldeído). A nicotina transferiu-se bem

Parecer USP - OS 01/2022- PARTE I GGTAB (DEF) (2782225) SEI 25351.911221/2019-74 / pg. 3510

para os aerossóis independentemente da topografia; no entanto, as eficiências de transferência de produtos químicos aromatizantes dependiam do produto químico, do volume de sopro, duração do sopro, bomba e potência do CE. Os participantes podem ser classificados como “inaladores bucais” com base em sua exalação de produtos químicos de sabor e nicotina e retenção. Os inaladores pulmonares tiveram alta retenção e exalaram baixas concentrações de produtos químicos do CE. Apenas os inaladores orais exalaram concentrações suficientes de sabor químicos/nicotina para contribuir para a deposição química em superfícies ambientais (ECEAR). A transferência química de sabor para aerossóis de CE dependia da volatilidade e da topografia. Em contraste, a nicotina foi transferida de forma eficiente independente da topografia. Produtos químicos aerossóis retidos em “inaladores pulmonares” exalaram pouco para o meio Ambiente. “Inaladores orais” exalaram nicotina e aromatizantes químicos no ambiente. O cinamaldeído foi mais bem retido do que a nicotina ou outros produtos químicos de sabor[57].

Questão 7

É possível verificar segmentação de público alvo ligado ao tipo de Dispositivo Eletrônico comercializado?

A maioria dos usuários de cigarros eletrônicos usa apenas um tipo de dispositivo, estimando-se que cerca de 40% utilizam exclusivamente sistemas abertos e 50% utilizam exclusivamente sistemas fechados. Entre todos os fumantes e ex-fumantes que usam cigarros eletrônicos, cerca de 10% usam aparelhos de sistema fechado e aberto. Entre os usuários exclusivos não há diferença significativa de gênero entre os usuários do sistema fechado ou aberto. Os usuários de sistema aberto são mais propensos a serem mais jovens (com idade <45 anos) [(22)].

Ex-fumantes são significativamente mais propensos do que os fumantes atuais a usar sistemas abertos (53,8% vs 35,2%, p = 0,002) e menos prováveis de usar sistemas fechados (41,4% vs 56,1%, p = 0,012). Além disso, os fumantes atuais que tentam parar são mais propensos a usar sistemas abertos do que aqueles

Parecer USP - OS 01/2022- PARTE I GGTAB (DEF) (2782225) SEI 25351.911221/2019-74 / pg. 3511

que não tentam (41,4% vs 27,7%, p = 0,029). Por outro lado, os fumantes atuais que não tentam parar de fumar são mais propensos a usar dispositivos de sistema fechado do que aqueles que tentam parar (65,0% vs 48,9%, p = 0,011). Aqueles que pararam de fumar com sucesso nos últimos 12 meses eram mais propensos a usar sistemas abertos do que aqueles que continuaram a fumar (55,1% vs 34,8%, p = 0,006), e eram menos propensos a usar sistemas fechados (39,6% vs 57,3%, p = 0,015) [22].

A maioria dos usuários de DEFs (92%) usa o cigarro eletrônico diariamente. A maioria usa tanques recarregáveis (71%) ou gotas de líquido adicionadas ('gotejamento', 24%); apenas alguns (4%) usam cartuchos pré-carregados. Quase todos os participantes (94%) usam cigarros eletrônicos com nicotina, na concentração média de nicotina em e-líquidos 12 mg / ml. Participantes recarregam seus cigarros eletrônicos duas vezes por dia, e em média cada recarga ou cartucho durou 4 horas [28].

As marcas de cigarro eletrônico mais comumente usadas foram Joye / Joyetech (20%), Ego (14%), Provari / Provape (7%), Innokin (5%), Kanger (4%) e Visão (3%). As marcas de refil mais usadas líquidos era: ‘feito em casa’, ‘faça você mesmo’ e ‘auto-misturado’ (11%). Caso contrário, o mais comumente usado das marcas de e-líquido foram: Halo (7%), Alfaliquid (6%), Dekang (5%), Inawera, Vincent Dans Les Vapes e D’Lice (3%) [28].

Os sabores mais comumente usados foram o tabaco (35%), várias frutas (18%), menta-mentol (14%), RY4 (um sabor misto de caramelo / tabaco, 5%), café (4%) e baunilha (4%). O sabor do tabaco foi usado por 44% de usuários que recentemente começaram a vaporizar (ou seja, aqueles que tinha usado cigarros eletrônicos por 0-3 meses) versus 25% de usuários de longo prazo (que usaram cigarros eletrônicos por ≥4 meses, P <0,001). A maioria dos participantes (80%) disse que os sabores ajudaram para que parassem de fumar ou reduzir o consumo de cigarros, mas 18% disseram que os sabores não tiveram impacto em seu fumo, e 2% disseram que os sabores os fizeram querer fumar [28].

Parecer USP - OS 01/2022- PARTE I GGTAB (DEF) (2782225) SEI 25351.911221/2019-74 / pg. 3512

Mais homens e mais ex-fumantes usaram tanques recarregáveis do que os cartuchos pré-carregados. Usuários de tanques recarregáveis utilizaram menos nicotina do que os usuários de cartuchos pré-carregados. Entre os fumantes atuais, os usuários de tanques reduziram a quantidade fumada diariamente por 19 cigarros (mediana) desde que começou a vaporizar [de 22 a três cigarros por dia (medianas), P <0,001]; em contraste, nenhuma redução no tabagismo foi observada em fumantes usando cartuchos pré-carregados (medianas de 20 cigarros por dia antes e depois de começarem a vaporizar, P = 0,02). Usuários de tanques eram mais propensos a usar cigarros eletrônicos diariamente (em vez de ocasionalmente), e a duração do cigarro eletrônico de uso foi mais longo em usuários de tanques [28].

Quarenta por cento dos participantes já misturaram seu próprio refil líquidos, e quando eles fizeram isso, eles usaram o mesclado líquido por 2 meses (mediana). Os participantes relataram que eles misturavam líquidos principalmente porque os líquidos modificados eram menos caros, ou para obter um sabor melhor, ou para gradativamente reduzir a ingestão de nicotina. Sabores eram as substâncias adicionadas com mais frequência aos e-líquidos.
Trinta por cento dos participantes já haviam modificado seu hardware de cigarro eletrônico ("modificadores"). Quase todas as modificações foram feitas para modelos de tanque recarregáveis. As mais frequentes razões para a modificação do produto foram para obter um melhor gosto, para substituir o pavio, para aumentar a quantidade de vapor, ou para adicionar um sistema de tensão variável ou um atomizador de resistência menor [28].

Havia mais homens entre modificadores do que não modificadores. A duração mediana do uso do cigarro eletrônico foi três vezes maior entre os modificadores do que não modificadores. Comparado com não modificadores, modificadores usam mais líquido de recarga por mês, gastam mais dinheiro em seus dispositivos, são mais propensos a comprá-los pela Internet e menos propensos a dizer que parariam de vaporizar em 1 mês. Os modificadores eram menos prováveis do que os não modificadores de sentir vontade de fumar ao usar o e-cigarro [28].

Parecer USP - OS 01/2022- PARTE I GGTAB (DEF) (2782225) SEI 25351.911221/2019-74 / pg. 3513

Uso e percepções da população

Os principais temas que surgiram nesta categoria incluíram sempre o uso e prevalência de uso frequente, características demográficas dos usuários JUUL, outro uso de tabaco entre usuários do JUUL, motivos comuns para o uso e falta de conhecimento da nicotina em JUUL. Os estudos desta categoria compreenderam entrevistas qualitativas com adultos jovens (1 [2,9%]); pesquisas transversais representativas nacionalmente de seus e de jovens adultos (2 [5,7%]); pesquisas de amostra transversal não probabilística de jovens, adultos jovens e adultos de painéis, como Qualtrics (5 [14,3%]); uma pesquisa transversal de adultos de amostras representativas e não representativas (1 [2,9%]); uma pesquisa de amostra não probabilística longitudinal de adolescentes24 (1 [2,9%]); e pesquisas de ensino médio (por exemplo, em Connecticut e Califórnia) ou faculdade alunos (5 [14,3%]). Uso constante e prevalência de uso frequente dentro de 3 anos da introdução da JUUL no mercado (2015), com base em 2 pesquisas nacionalmente representativas em 2018, jovens (15-17 anos) a prevalência de uso foi de 7,6% a 9,5%, após o uso de 30 dias foi de 4% para 6,1%, e o uso frequente (20-30 dias nos últimos 30 dias) foi 0,3%. Entre jovens adultos de 18 a 21 anos, o uso foi 11,2%, o uso nos últimos 30 dias foi de 7,7% e o uso frequente (10-30 dias em nos últimos 30 dias) foi de 2,2%. Os usuários do JUUL tendem a ser brancos e de nível socioeconômico ou estratos de renda mais elevados do que os não usuários. Outras características dos usuários da JUUL incluíam membros da família que usavam vídeos ou usavam vapores / cigarros duplamente e percebendo que os e-cigarros são menos prejudiciais do que os cigarros. Outro uso de produtos de tabaco entre usuários da JUUL. Além disso, os usuários da JUUL tendem a usar outros dispositivos de cigarro eletrônico ou fumar cigarros. Por exemplo, em uma amostra nacionalmente representativa de jovens e adultos jovens (15-34 anos), os usuários de JUUL relataram uso mais atual de tabaco combustível do que os não usuários. Na mesma linha, o padrão de uso mais comum estava usando cigarros eletrônicos baseados em cápsulas, outros cigarros eletrônicos e cigarros (25%) entre 163 alunos da nona a décima segunda séries da Califórnia que usava cigarros eletrônicos baseados em cápsulas [30].

Parecer USP - OS 01/2022- PARTE I GGTAB (DEF) (2782225) SEI 25351.911221/2019-74 / pg. 3514

Realizamos entrevistas qualitativas individuais com jovens adultos de 18 a 25 anos em Los Angeles, Califórnia (N = 62) de junho de 2018 a junho de 2019, que relataram uso de cigarros eletrônicos semanalmente ou mais por pelo menos 5 meses antes da inscrição no estudo. As entrevistas examinaram os pensamentos, sentimentos e experiências relacionadas ao uso de cigarros eletrônicos, incluindo sua compreensão da relação do vaping com os comportamentos alimentares e controle de peso. Analisamos as entrevistas usando a redução de dados rigorosa e acelerada (RADaR). Os participantes relataram emparelhar vaping de nicotina com bebidas cafeinadas, como café, refrigerante/refrigerante, chá e após cada refeição (como padrões de uso de cigarros combustíveis). Os participantes também relataram vaping nicotina como uma ferramenta para evitar a compulsão alimentar e aumentar a concentração enquanto estuda. Relatos de vaping afetando o apetite e comportamentos alimentares também surgiram. Vaporizar nicotina para suprimir o apetite e/ou obter perda de peso foi frequentemente relatado em conjunto com um transtorno alimentar. Os participantes relataram aprender sobre vaping motivado pelo peso de colegas ou deduzindo dos efeitos do cigarro e de suas próprias experiências com a nicotina. Outros mencionaram o controle de alimentos e desejos por vaping em um sabor semelhante de e-líquido. O vaping de nicotina foi usado como ferramenta para controlar o peso e suprimir o apetite, em paralelo com alimentos e comportamentos relacionados ao peso associados ao uso do cigarro. Os resultados sugerem a necessidade de intervenções direcionadas que abordar o papel do vaping de nicotina nos comportamentos relacionados à alimentação/peso[50].

Este estudo transversal incluiu uma amostra de conveniência dos residentes dos EUA com idades entre 13 e 40 anos que completaram uma pesquisa online em novembro e dezembro 2021. A amostragem por cotas foi usada para igual proporção de participantes de 13 a 17 anos, 18 a 20 anos, e 21 a 40 anos, equilibrados por sexo, raça e etnia de acordo com o último Censo dos EUA. As medidas avaliadas foram o uso de cigarros eletrônicos sem nicotina (sempre, passados 30 e últimos 7 dias, número de vezes usado, tempo gasto para terminar); co-uso com cigarros eletrônicos de nicotina; idade na primeira tentativa; e sabores, marcas e ingredientes utilizados. No geral, 6.131

Parecer USP - OS 01/2022- PARTE I GGTAB (DEF) (2782225) SEI 25351.911221/2019-74 / pg. 3515

participantes (média [DP] idade, 21,9 [6,8] anos; intervalo, 13-40 anos; 3.454 [56,3%] identificando-se como do sexo feminino) completaram a pesquisa (taxa de conclusão de 55,1%). Entre todos os participantes, 1.590 (25,9%) já usaram um cigarro eletrônico sem nicotina, 1.021 (16,7%) usaram um no passado 30 dias e 760 (12,4%) usaram um nos últimos 7 dias. Por faixa etária, 227 de 1.630 participantes com idade 13 a 17 anos (13,9%), 497 de 2.033 participantes de 18 a 20 anos (24,4%), 399 de 1.041 participantes de 21 a 24 anos (38,3%) e 467 de 1.427 participantes de 25 a 40 anos (32,7%) já usaram cigarros eletrônicos sem nicotina. Entre 1.590 participantes que já usaram um cigarro eletrônico sem nicotina, 549 (34,5%) usaram mais de 10 vezes; 1.017 (63,9%) terminaram 1 cigarro eletrônico sem nicotina em menos do que 1 semana. O uso concomitante de não-nicotina com cigarros eletrônicos de nicotina foi relatado por 1.155 participantes (18,8%), 1363 (22,2%) usavam exclusivamente cigarros eletrônicos de nicotina e 431 (7,0%) usavam exclusivamente cigarros eletrônicos sem nicotina. Os sabores mais utilizados foram doce, sobremesa ou bala (578 [36,3%]); fruta (532 [33,4%]); e hortelã ou mentol (321 [20,2%]); padrões de sabor semelhantes foram observados para os 2 primeiros sabores entre aqueles que usaram cigarros eletrônicos sem nicotina nos últimos 30 dias, seguidos por combinações de sabores de café, álcool, flores, plantas e menta ou mentol por faixa etária. Participantes mais relatados usando tetrahidrocanabinol (587 [36,9%]), canabidiol (537 [33,7%]), melatonina (438 [27,5%]), cafeína (428 [26,9%]) e óleos essenciais (364 [22,9%]) em seus cigarros eletrônicos sem nicotina[51].

As chances de uso do sistema fechado também foram menores na juventude cujos pais usavam atualmente (vs. nenhum) tabaco (W4,5: OR = 0,54, IC 95%: 0,38, 0,78; W5: OR = 0,62, IC 95%: 0,47, 0,82). Ao contrário de W4.5, os jovens mais velhos eram mais propensos a usar sistemas fechados do que abertos em W5. A chance de uso de sistema fechado em jovens de 16 a 17 anos foi de 2,30 vezes (IC 95%: 1,01, 5.24) as probabilidades em crianças de 12 a 13 anos. O uso do sistema fechado também foi mais provável em 9-12 grau vs. 6-8º ano (OR = 2,09, IC 95%: 1,22, 3,61). Além disso, apenas no W5, os fumantes que fumaram 20 a 30 dias no último mês foram menos propensos a usar sistemas

Parecer USP - OS 01/2022- PARTE I GGTAB (DEF) (2782225) SEI 25351.911221/2019-74 / pg. 3516

fechados em comparação com nunca fumantes (OR = 0,43, IC 95%: 0,22, 0,84)[52].

As características e padrões de uso do ENDS também variaram entre sistema aberto e fechado nos usuários em cada onda. Em ambas as ondas, os jovens que acreditaram em seus ENDS continham nicotina (W4,5: OR = 2,90, IC 95%: 1,74, 4,82; W5: OR = 3,21, IC 95%: 2,23, 4,62) ou não sabiam (W4,5: OR = 2,83, IC 95%: 1,69, 4,73; W5: OR = 2,37, IC 95%: 1,34, 4,20) tiveram maiores chances de uso do sistema fechado do que aqueles que não o fizeram. Em jovens que tinham uma regularidade na marca de ENDS (W4,5: OR = 2,40, IC 95%: 1,48, 3,89; W5: OR = 4,49, IC 95%: 3,15, 6,39) ou não sabiam (somente W5: OR = 1,66, IC 95%: 1,04, 2,64), as chances de uso do sistema fechado foram maiores do que as chances em jovens sem uma marca regular. Apenas em W4.5, os jovens que usaram o dispositivo ENDS com mais frequência (20 a 30 dias no mês anterior) tiveram menores chances de uso de sistema fechado (OR = 0,70, IC 95%: 0,50, 0,98) do que usuários menos frequentes de ENDS (1-19 dias). Em todas as três ondas, houve uma tendência positiva significativa nas chances de (20-30 dias) Uso de ENDS, em geral (OR = 1,34, 95% CI: 1,16, 1,56) e em usuários do sistema fechado (OR = 1,49, IC 95%: 1,21, 1,84). Em comparação com os sistemas abertos, os jovens em ambas as ondas que usaram sistemas fechados foram mais propensos a usar hortelã ou mentol (W4,5: OR = 3,26, IC 95%: 2,23, 4,76; W5: OR = 2,30, IC 95%: 1,71, 3,09) e sabor de tabaco (W4,5: OR = 4,04, IC 95%: 1,79, 9,12; W5: OR = 1,67, IC 95%: 1,04, 2,66) como sabores nos últimos 30 dias e menos propensos a usar doces, sobremesas ou outros sabores doces (W4,5: OR = 0,59, IC 95%: 0,43, 0,81; W5: OR = 0,39, IC 95%: 0,28, 0,53). Embora o uso do sabor do tabaco tenha diferido entre os sistemas fechado (14,7%) e aberto (4,1%) em W4.5, havia baixa precisão para usuários de sistemas abertos. Apenas em W5, os jovens que usaram sistemas também eram menos propensos a usar frutas (OR = 0,52, IC 95%: 0,37, 0,73) e sabores de bebidas não-alcoólicas (OR = 0,32, IC 95%: 0,18, 0,55). Em W5, sabores usados com mais frequência no passado de 30 dias foram hortelã ou mentol (42,1% fechado, 18,1% aberto), fruta (41,6% fechado, 55,2% aberto), e doces, sobremesas ou outros doces (10,3% fechados, 18,4% abertos). Em ambas as ondas, os usuários de sistemas fechados eram menos propensos a endossar “E-

Parecer USP - OS 01/2022- PARTE I GGTAB (DEF) (2782225) SEI 25351.911221/2019-74 / pg. 3517

liquid vem em sabores que eu gosto" como motivo para o uso de ENDS (W4,5: OR = 0,68, IC 95%: 0,47, 0,98; W5: OR = 0,61, 95% CI: 0,45, 0,82). Os usuários de sistemas fechados eram menos propensos a endossar "eles podem ser menos prejudiciais para as pessoas ao meu redor do que o cigarro" (OR = 0,68, IC 95%: 0,48, 0,96) como motivo para o uso de ENDS em W4,5 e "eles são acessíveis" (OR = 0,63, IC 95%: 0,45, 0,88) em W5[52].

Este experimento laboratorial caracterizou o apelo relatado pelo usuário e a experiência de cinco atributos sensoriais transversais (doçura, amargura, suavidade, aspereza, frieza) de 10 sabores comuns de cigarro eletrônico. Em uma visita única duplo-cega dentro protocolo do assunto, usuários atuais de produtos de nicotina/tabaco (N = 119) autoadministraram um único sopro de cada sabor de e-líquido por meio de um dispositivo tipo cápsula e classificou seu apelo e atributos sensoriais em escalas de 0 a 100. Fabricado sob medida os e-líquidos, e concentração de nicotina [M(SD) = 23,4 (0,9) mg/ml], representativo de frutas comumente comercializadas (verde maçã, morango), sobremesa (chocolate amargo, baunilha), menta (hortelã, hortelã), resfriamento sem menta (mentol, koolada) e tabaco (tabaco sutil, tabaco com sabor completo) foram usados e seus constituintes foram analisados independentemente. Os resultados demonstraram amplamente que os atributos sensoriais de um sabor concordavam com seu descritor de sabor comercializado. Entre os 10 sabores, a baunilha foi classificada como mais doce (B [diferença vs. média de 9 outros sabores] = 14,44, IC 95% [10,84, 18,03]), tabaco com sabor completo foi mais amargo, B = 8,34, IC 95% [4,73, 11,96], tabaco sutil foi mais forte, B = 5,69, IC 95% [1,70, 9,68], e hortelã-pimenta teve a pontuação mais alta em ambos critérios de suavidade, B = 6,98, 95% CI [3,13, 10,82] e frieza, B = 29,25, 95% CI [25,50, 33,01]. Sabores com classificações de apelo mais altas tendiam a ser mais doces, mais suaves, mais frias e menos amargas e ásperas. Análise química encontrada de numerosos constituintes aromatizantes entre os produtos do estudo sem qualquer diferenciação clara de produtos químicos sendo presentes em categorias de sabor particulares, o que ressalta a utilidade de usar classificações sensoriais para caracterizar cigarros eletrônicos de diferentes sabores além das análises de constituintes[53].

Parecer USP - OS 01/2022- PARTE I GGTAB (DEF) (2782225) SEI 25351.911221/2019-74 / pg. 3518

As distribuições transversais de vapers e não vapers dos últimos 12 meses em T1, T2 e T3 e intervalos de confiança de 95% (IC 95%) são mostrados. Em T1, 233 de 2018 (11,5%) relataram passado de vaporização de 12 meses, independentemente da categoria de conteúdo de nicotina. Dentre os vapers, 66,1% usavam cigarros eletrônicos sem nicotina, 22,3% com nicotina, e 11,6% não tinham certeza do conteúdo de nicotina. Como a coorte envelhecia, a porcentagem que havia tentado vaping durante os últimos 12 meses permaneceram aproximadamente no mesmo nível: 253 de 2018 (12,5%) em T2 e 292 de 2018 (14,5%) em T3. No T1, o grupo que usou cigarros eletrônicos sem nicotina foi três vezes maior do que o grupo que usou cigarros eletrônicos de nicotina (n = 154, 7,6% vs. n = 52, 2,6%). Ao longo do tempo, a proporção de adolescentes que usam cigarros eletrônicos de nicotina aumentaram, enquanto o grupo sem nicotina diminuiu, e eles se tornaram gradualmente mais semelhantes em tamanho em T2 (n = 138, 6,8% vs. n = 96, 4,8%) e T3 (n = 123, 6,1% vs n = 147, 7,3%). Poucos vapers relataram não conhecer o teor de nicotina: 27 pessoas (1,3%) em T1, 19 (0,9%) em T2 e 22 (1,1%) em T3. O vaping atual era menos comum, apenas 3,7%, 5,1% e 5,6% da amostra relatou vaping nos últimos 30 dias em T1, T2 e T3, respectivamente. No entanto, a proporção de vapers atuais foi muito diferente entre os grupos de vaping. Em T1, 50,0% vapers de nicotina relataram vaping de 30 dias. Entre os vapers sem nicotina, o valor correspondente foi de 26,8%. Ao acompanhar os respondentes ao longo do tempo, encontramos que entre os não-vapers dos últimos 12 meses em T1 (n = 1785), 92,1% (n = 1644) ainda não eram usuários no T2. Entre os não-vapers no T2 (n = 1.765), 90,8% (n = 1.603) eram não usuários no T3. Entre os não usuários em T1 (n = 1.785), 2,6% (n = 46) usavam nicotina cigarros eletrônicos em T2 e 4,5% (n = 79) de não usuários em T2 (n = 1765) havia usado cigarros eletrônicos de nicotina em T3; ou seja, apenas uma pequena proporção começou a vaping com nicotina durante o curso do estudo. O correspondente de percentagens de não vaping para vaping sem nicotina foram 4,6% (n = 83) para T1–T2 e 3,9% (n = 68) para T2–T3. Adolescentes que usavam cigarros eletrônicos de nicotina eram mais propensos a alterar o status em comparação com os não usuários. Entre vapers de nicotina em T1 (n = 52), 51,9% (n = 27) ainda eram vapers de nicotina em T2, mas 38,5% (n = 20) eram não usuários em T2. Para T2 a T3, os números correspondentes foram 40,6% (n = 39) e 45,8%

Parecer USP - OS 01/2022- PARTE I GGTAB (DEF) (2782225) SEI 25351.911221/2019-74 / pg. 3519

(n = 44). Adolescentes que usavam cigarros eletrônicos sem nicotina eram mais propensos para mudar de status em comparação com vapers de nicotina. Entre os vapers sem nicotina em T1 (n = 154), apenas 29,9% (n = 46) permaneceram nesta categoria em T2. A porcentagem correspondente para T2 a T3 foi de 31,2% (n = 43). Um em cada sete vapers sem nicotina (14,3%, n = 22) fez a transição ao vaping de nicotina de T1 a T2, e um em cada seis vapers sem nicotina em T2 (16,7%, n = 23) fizeram a transição para vaping de nicotina de T2 a T3. Em contraste, 53,9% (n = 83) de vapers sem nicotina em T1 eram não usuários em T2 e 50,0% (n = 69) de vapers sem nicotina em T2 eram não usuários em T3. Portanto, menos de 1 em 10 mudou o status de vapers sem nicotina para vapers de nicotina, e a maioria status alterado para não usuários[54].

O objetivo da pesquisa atual era novo no Japão, especialmente a consideração detalhada de comportamentos de uso de cigarros eletrônicos. Dos usuários de cigarros eletrônicos, 62,3% eram usuários de nicotina líquida e 37,7% eram usuários de líquidos sem nicotina. Nossas estimativas de uso de líquido de nicotina são menores do que aqueles relatados em dois estudos anteriores para usuários adultos de cigarros eletrônicos nos EUA, que encontraram 69,2% e 89,2%, respectivamente, que geralmente usavam cigarros eletrônicos contendo nicotina. Isto é provavelmente porque as vendas de cigarros eletrônicos contendo nicotina são permitidas nos EUA, enquanto cigarros eletrônicos contendo líquido de nicotina foram proibidos desde 2010 no Japão. No entanto, devido à facilidade de importação pessoal através da internet, um número relativamente alto de usuários de cigarros eletrônicos usava nicotina líquida no Japão. Enquanto menos de 50% dos novos usuários de cigarros eletrônicos (usando por menos de 1 ano) usaram nicotina-líquido, mais de 50% dos usuários de longo prazo (usando por mais de 1 ano) usaram nicotina-líquido. Além disso, 28,9% dos usuários de cigarros eletrônicos usavam sal de nicotina, sugerindo que esses usuários podem têm maior risco de exposição à nicotina de alto nível e, portanto, podem facilmente se tornar viciados em cigarros eletrônicos. O sal de nicotina é gerado sinteticamente pela nicotina alcalina de base livre e qualquer ácido (lático, benzóico, levulínico). Comparado com a nicotina de base livre alcalina, o sal de nicotina reduz a dureza e o amargor e aumenta a doçura e a suavidade para usuários de cigarros eletrônicos; também é mais provável

Parecer USP - OS 01/2022- PARTE I GGTAB (DEF) (2782225) SEI 25351.911221/2019-74 / pg. 3520

que altere as respostas inflamatórias do epitélio pulmonar, o que poderia aumentar o risco de doença respiratória. Além disso, o presente estudo também foi o primeiro a relatar que a prevalência de usuários sub-ohm foi de 36,4% no Japão, sugerindo outro risco para a saúde entre os usuários de cigarros eletrônicos devido à exposição a níveis elevados de carbonilas, e induziu efeitos prejudiciais às células do pulmão. Estudos anteriores mostraram que os usuários mais jovens e principalmente do sexo masculino eram atraídos ao estilo vaping de alta potência (quase equivalente a 'sub-ohming') usando dispositivos e inalação pulmonar direta, sugerindo a necessidade de monitorar jovens e usuários do sexo masculino no futuro. Entre os sabores de cigarros eletrônicos, os sabores de frutas foram os mais populares, seguidos por tabaco, o que é consistente com estudos anteriores dos EUA e Canadá. Como anteriormente demostrado, o interesse pelo sabor da fruta foi a principal razão para tentar cigarros eletrônicos no Japão, precisamos monitorar os sabores dos cigarros eletrônicos, bem como o sal de nicotina e sub-ohming. No Japão, o uso de canabidiol é legal, mas o uso de tetrahidrocanabinol (ou seja, ingredientes designados para narcóticos) é ilegal. Nesta pesquisa, a proporção de canabidiol o uso foi de 8,62%, enquanto o uso de tetrahidrocanabidiol foi de 0,19%. Entre os usuários de cigarros eletrônicos, 35,2% eram usuários duplos e 13,8% eram usuários triplos. Por pouco 50% dos usuários de cigarro eletrônico de longo prazo (5 anos ou mais) e usuários de curto prazo (1/2 ano ou menos), produtos de tabaco usados (usuários duplos ou triplos). Um estudo anterior na Nova Zelândia mostrou que os usuários mais novos de cigarros eletrônicos (menos de 1 ano) eram mais propensos a usar cigarros simultaneamente (30,2%) em comparação com usuários de cigarro eletrônico de longo prazo (2 anos ou mais: 10,4%). Além disso, um estudo anterior entre adolescentes na Irlanda mostrou que 64,6% dos cigarros eletrônicos, os usuários usam cigarros simultaneamente (usuários duplos). No presente estudo, 49,1% dos usuários dos cigarros eletrônicos usavam produtos de tabaco concomitantemente, sugerindo que esses usuários têm maior risco de deterioração da saúde. Este estudo examinou o uso do cigarro eletrônico (duração do uso do cigarro eletrônico, frequência de uso, tipo de dispositivo, resistência elétrica, uso de nicotina, sabores favoritos de e-líquidos) entre usuários no Japão, por meio de uma pesquisa on-line usando um questionário autoaplicável que incluiu perguntas sobre sexo, idade, cigarro

Parecer USP - OS 01/2022- PARTE I GGTAB (DEF) (2782225) SEI 25351.911221/2019-74 / pg. 3521

combustível e comportamentos de uso de produtos de tabaco aquecido (HTP). Dos 4.689 usuários de cigarros eletrônicos analisados, 93,5% eram homens e 52,9% usavam cigarros eletrônicos há 1-3 anos. Mais de 80% usavam cigarros eletrônicos todos os dias; 62,3% usavam líquido de nicotina e metade dos usuários de líquido de nicotina usava sal de nicotina. O líquido mais popular sabor foi fruta (prevalência: 68,1%), seguido de tabaco (prevalência: 48,4%). Enquanto 50,9% foram usuários únicos de cigarros eletrônicos, 35,2% eram usuários duplos (cigarros eletrônicos e cigarros ou HTPs) e 13,8% eram usuário triplo (cigarros eletrônicos, cigarros e HTPs)[55].

Um total de 668 jovens e jovens adultos canadenses recrutados pelo período de 2018-19 recebeu uma pesquisa de base 3 meses antes e uma pesquisa de acompanhamento de 9 meses após o relaxamento dos regulamentos federais sobre cigarros eletrônicos de nicotina. Usamos regressão logística multivariada para entender e classificar a importância de preditores de linha de base do uso futuro de pods entre os entrevistados. O uso de cannabis no último mês (OR [odds ratio] = 2,66, IC 95%: 1,66–4,21, p < 0,001), uso de cigarro estabelecido (OR = 3,42, 1,53-7,65, p < 0,01), experimentação anterior de cigarro (OR = 2,40, 1,34–4,31, p < 0,01), ter muitos amigos que vaporizaram (OR = 2,15, 1,37–3,34, p < 0,001), idade inferior a 18 anos em comparação com idade superior a 22 (OR = 5,26, 2,63–10,00, p < 0,001) e sexo masculino (OR = 1,69, 1,16-2,50, p < 0,01) foram significativos e o preditores mais influentes do uso futuro de pods[56].

Embora as evidências sugiram que os atributos sensoriais possam contribuir para o apelo dos cigarros eletrônicos, há pouca evidência experimental levando em conta a variabilidade individual nos atributos sensoriais e se as associações atributo-recurso sensorial diferem por gênero. O estudo atual fornece evidências de que as classificações médias de doce, “cool” e suave associaram-se positivamente com apelo e que essas associações foram maiores em homens. Classificações intrapessoais amargas, “harsh” e suaves foram significativamente associadas ao apelo em ambos os sexos, mas essas associações foram maiores nas mulheres em relação aos homens. Os dados do relatório atual reforçam a necessidade de pesquisadores estudarem os efeitos estratificados de gênero no tabaco na ciência regulatória. Neste estudo, descobrimos que as classificações

Parecer USP - OS 01/2022- PARTE I GGTAB (DEF) (2782225) SEI 25351.911221/2019-74 / pg. 3522

de doce, suave e “cool” estão positivamente associados ao apelo composto entre o nível inter e intrapessoal. Descobrimos que amargo e “harsh” estão negativamente associados ao apelo composto no nível inter e intrapessoal. Importante, notamos importantes diferenças de gênero em um número de apelos sensoriais de associações. Primeiro, as classificações médias de associação positiva de atributos sensoriais (ou seja, doce, suave e “cool”) e o apelo foram maiores nos homens em comparação com as mulheres. Esses resultados sugerem que as diferenças individuais nos homens podem resultar na suscetibilidade diferencial ao recurso, enquanto nas mulheres estes podem ser menos heterogêneos nestas associações. Observou-se também que, em média, os homens relataram classificações mais altas de amargo. Como os cigarros eletrônicos amargos se associam negativamente ao apelo, é possível que as mulheres estejam em maior risco de maior apelo mesmo que as associações de amargo entre pessoas e apelo são os mesmos entre os gêneros. Em segundo lugar, notamos que as associações intrapessoais de suave, amargo e “harsh” com apelo foram maiores nas mulheres em comparação com os homens[58].

As empresas da indústria do tabaco (TI) entraram no mercado de cigarros eletrônicos (“vaping”) do Reino Unido nos últimos anos. No entanto, seus motivos e ambições não são claras. Este estudo explorou quão populares são os produtos vaping da TI e quem os usa, e como eles diferem dos produtos independentes. Análise secundária de dados de uma pesquisa longitudinal baseada na Web de fumantes, ex-fumantes e vapers (n = 3883) no Reino Unido em 2019. A amostra principal do estudo foi composta por vapers diários e não diários, que eram fumantes atuais ou ex-fumantes e declararam a marca de seus dispositivo de cigarro eletrônico preferido (n = 1202). Proporções usando TI e marcas independentes foram calculadas e a análise de regressão avaliou associações com características sociodemográficas e de tabagismo/vaping entre vapers de TI e produtos independentes. Testes de qui-quadrado foram usados para analisar diferenças entre TI e produtos independentes. No geral, 53,4% utilizaram produtos TI. Formação universitária (67,6%; adjOR = 1,54; IC 95%, 1,140-2,088), vaping não diário (68,2%; adjOR = 1,39; CI, 1,029-1,880) e dependência de cigarro (moderado, forte e muito forte desejo de fumar) foram associados ao uso de marcas de vaping TI. Produtos usados eram menos

Parecer USP - OS 01/2022- PARTE I GGTAB (DEF) (2782225) SEI 25351.911221/2019-74 / pg. 3523

propensos a serem recarregáveis (“abertos”) do que marcas independentes (60,9% vs. 18,3%, qui-quadrado = 228,98, p < 0,001), mais propensos a usar sais de nicotina (16,7% vs. 8,6%, qui-quadrado = 25,04, p < 0,001) e sabores de tabaco (23,8% vs. 17,9%, qui-quadrado = 12,65, p < 0,001)[59].

Este é um dos primeiros estudos a examinar preferências do consumidor de cigarro eletrônico em relação às características do produto e preferência de sabor da cápsula descartável. Os resultados apresentados são adequados para orientar futuras mudanças regulatórias que limitariam sabores, bem como a concentração máxima de nicotina em dispositivos de cápsula descartáveis. Entrevistas com 276 clientes foram conduzidas. Os clientes foram agrupados com base em autorrelato por tipo de dispositivo usado com mais frequência (sachê descartável, cápsula recarregável e outros cigarros eletrônicos). Os grupos foram comparados em autorrelato, demografia, sabores preferidos, cigarro eletrônico diário, preferência nos níveis de concentração de nicotina e uso de cigarro. Dos 276 clientes pesquisados, 11,2% utilizaram cápsulas descartáveis nos últimos 30 dias. Entre descartáveis usuários de frutas/doces (80,7%), hortelã (77,4%) e mentol (67,7%) foram os sabores preferidos comuns, enquanto os sabores de tabaco eram menos comumente preferidos (19,4%). Quando comparado com cápsula recarregável e outros CE sem cápsula, e cápsula descartável, os usuários eram mais jovens, usavam maior concentração de nicotina, eram mais propensos a preferir hortelã, sabores de mentol e usar cigarros eletrônicos como seu primeiro produto, embora seja menos provável que usem cigarros eletrônicos diários. Esses achados indicam que os descartáveis de pod relataram usar produtos com maior nível de nicotina e sabores preferidos de menta e mentol mais frequentemente do que usuários de outros dispositivos; mesmo assim, usuários de pod descartável relataram menor prevalência fumar e vaping diário, enquanto também eram mais jovens. Dado as descobertas atuais e estudos anteriores mostrando proporções de jovens usando cigarros eletrônicos de cápsulas descartáveis, futuros esforços regulatórios abordando sabores não-tabaco e concentração de nicotina em dispositivos de cápsulas descartáveis, merecem consideração nos esforços para reduzir o vaping em populações jovens e nunca fumantes[60].

Parecer USP - OS 01/2022- PARTE I GGTAB (DEF) (2782225) SEI 25351.911221/2019-74 / pg. 3524

Este estudo contribui para a literatura ao fornecer novas informações sobre a associação de jovens fumantes e a experiência sensorial de uso e “cooling”. Observamos que uma proporção considerável de adolescentes usuários de e-cigarros (51,6%) relataram uso de e-líquidos que produziam sensações de “cooling”. O uso de e-líquido de nicotina nos últimos 30 dias, e vaping mais frequente nos últimos 30 dias, foram associados a uma maior probabilidade de vaping com sabores refrescantes. O fato de que o vaping de e-líquido de nicotina e a frequência de uso permaneceram significativas após contabilizar a idade de início e o total número de sabores usados nos últimos 30 dias, sugere que os achados observados não foram conduzidos exclusivamente pela duração do uso de cigarros eletrônicos ou uso mais pesado de sabores. As taxas mais altas de uso de e-líquido de nicotina e maior frequência de vaping observada entre aqueles que relataram vaping sabores “cooling”, podem estar relacionados a reduções na aversão à nicotina e aumentos no apelo à nicotina como mostrado por estudos experimentais anteriores usando e-líquidos de “cooling” (ou seja, com sabor de mentol). Dado que os aditivos que produzem “cooling” podem não ser indicados na rotulagem do produto e-líquido, estudos futuros precisam caracterizar os efeitos sensoriais esperados de sabores e constituintes que produzem esses efeitos. Com relação às diferenças no uso no mês passado de categorias individuais de sabor de e-líquido, não surpreendentemente, aqueles que relataram sabores refrescantes vaping relataram taxas mais altas de vaping mentol e sabores de menta. No entanto, os jovens que relataram vaping sabores refrescantes também relataram vaping categorias de sabor de frutas, baunilha, especiarias, álcool e tabaco a taxas mais altas. Nós não pudemos determinar quais categorias de sabores específicos os entrevistados usaram que produziram sabores refrescantes de nossos dados, mas pesquisas futuras devem investigar quais categorias de sabor mais amplas usadas por jovens mais comumente produzem sensações de resfriamento. Importante, ao examinar como o uso de e-líquidos de nicotina e frequência de vaporização relacionada ao uso de sabores refrescantes, incluímos número de categorias de sabor usadas como covariável no modelo para garantir que nossas descobertas fossem não apenas uma função do uso de sabor mais pesado entre este grupo. Notavelmente, alguns jovens que indicaram que não usavam sabores refrescantes endossaram o vaping mentol (9,0% dos que relataram não usar

Parecer USP - OS 01/2022- PARTE I GGTAB (DEF) (2782225) SEI 25351.911221/2019-74 / pg. 3525

sabores refrescantes) e hortelã (56,7% dos que relataram não usando sabores de resfriamento) categorias de sabor. Isso sugere que alguns jovens podem não experimentar uma sensação de resfriamento ao vaporizar esses sabores ou que eles não associam menta ou sabores de mentol com a descrição “produzindo uma sensação refrescante”. Uma explicação alternativa para isso também pode ser devido à lembrança da experiência sensorial. Pode ser cognitivamente mais fácil para que os jovens lembrem retrospectivamente de um nome de sabor (comumente indicado nos materiais de embalagem e produto em si) do que a experiência sensorial de resfriamento. Essa evidência sugere que mais trabalho é necessário para entender como os jovens caracterizam os sabores refrescantes e como isso pode diferir de seu relato dos sabores que usam. O estudo atual sugere que pode ser importante caracterizar os produtos de tabaco pela(s) sensação(ões) produzida(s) além do sabor característico[61].

O objetivo do estudo foi avaliar a prevalência dos tipos de dispositivos de cigarro eletrônico mais usados frequentemente entre os jovens que atualmente usam cigarros eletrônicos em uma pesquisa nacionalmente representativa. Dados da Pesquisa Nacional de Tabaco para Jovens de 2019 foram usados para estimar a proporção de usuários de cigarro eletrônico do ensino fundamental e médio usando diferentes tipos de dispositivos de cigarro eletrônico. Regressão logística não ajustada foi usada para testar as diferenças nas características demográficas e padrões de uso de tabaco por tipo de dispositivo (n = 3.608). Os tipos de dispositivos mais usados pelos alunos foram os cigarros eletrônicos com cápsulas/cartuchos pré-cheios (54,0%) e tanques recarregáveis (24,3%), depois sistemas mod (10,1%), tipos de dispositivos desconhecidos (8,9%) e cigarros eletrônicos descartáveis (2,6%). Foram observadas diferenças entre o uso de (cápsulas/cartuchos pré-cheios, descartáveis) e tipos de dispositivos abertos (tanques, mods) para uso de produtos de tabaco queimado, idade que experimentou um cigarro eletrônico pela primeira vez, uso exclusivo de cigarro eletrônico e uso de sabores. Entre os atuais usuários jovens de cigarros eletrônicos, aproximadamente metade (54,0%, IC 95%: 50,4%e57,6%) usava cigarros eletrônicos com cápsulas ou cartuchos pré-carregados com mais frequência, 24,3% (IC 95%: 21,8% e 27,1%) usaram cigarros eletrônicos com tanque recarregável com mais frequência, 10,1% (IC 95%: 8,6% e 11,8%)

Parecer USP - OS 01/2022- PARTE I GGTAB (DEF) (2782225) SEI 25351.911221/2019-74 / pg. 3526

usaram sistemas mod com mais frequência, 8,9% (IC 95%: 7,9%e10,1%) não sabiam que tipo de aparelho usavam mais frequentemente, e 2,6% (IC 95%: 1,8%e3,8%) usavam cigarros eletrônicos descartáveis mais frequente. Por tipo de dispositivo, 56,6% usavam dispositivos fechados e 34,4% dispositivos abertos usados. Entre os usuários de dispositivos fechados, JUUL foi a marca relatada com maior frequência (78,7%). Estudantes do ensino médio eram mais propensos a usar dispositivos fechados, enquanto os alunos do ensino médio eram mais propensos a usar dispositivos abertos. Dispositivos fechados também eram mais propensos a serem usados mais frequentemente entre as mulheres, aquelas que começaram a usar cigarros eletrônicos com 13 anos ou mais e usuários exclusivos de cigarros eletrônicos. Entre os usuários exclusivos de cigarros eletrônicos, aqueles que relataram usar um cigarro eletrônico com sabor eram mais propensos a usar um dispositivo fechado na maioria das vezes. Entre os usuários exclusivos de cigarros eletrônicos que usavam sabores, aqueles que usaram mentol ou menta eram mais propensos usar um dispositivo fechado, enquanto aqueles usando frutas ou doces, sobremesa, ou outros sabores doces eram mais propensos a usar um dispositivo com mais frequência. O tipo de dispositivo mais utilizado não foi diferente pelo status atual de tabagismo, frequência do tabagismo, número de cigarros fumados por dia e frequência do uso do cigarro eletrônico[62].

Os cigarros eletrônicos são populares entre os adolescentes. Dado que os sabores aumentam o apelo do cigarro eletrônico, este estudo examinou a influência dos sabores na nicotina em cigarros eletrônicos. Jovens usuários de cigarros eletrônicos (média de 26,2 dias [DP = 3,6] nos últimos 28 dias) foram randomizados para usar cigarros eletrônicos contendo 6 ou 12 mg/mL de nicotina de base livre e completaram 4 sessões de teste. Durante as primeiras 3 sessões de teste, os participantes completaram 3 sessões fixas de sopro (1 sessão de sopro = 10 sopros, 3 s cada, intervalo de 30 s), usando mentol, maçã verde e e-líquidos sem sabor (50 propilenoglicol [PG] /50 glicerina vegetal [VG]) com sua concentração de nicotina atribuída em uma ordem aleatória usando um dispositivo de cigarro eletrônico V2 de ~ 5,5 W. Após cada ataque, os participantes avaliaram os efeitos subjetivos da nicotina e sabor. Na 4ª sessão de teste, os participantes usaram qualquer um dos e-líquidos que haviam

Parecer USP - OS 01/2022- PARTE I GGTAB (DEF) (2782225) SEI 25351.911221/2019-74 / pg. 3527

experimentado nas sessões anteriores, ad libitum por 60 minutos e a quantidade de e-líquido usada para cada sabor e o número de sopros foram avaliados. Os participantes (n = 49; 6 mg/mL [n = 24]; 12 mg/mL [n = 25]) eram 63,3% do sexo masculino, 65,3% brancos não hispânicos com idade média de 18,7 (DP = 0,9). A análise de modelos mistos revelou que maçã verde e 6 mg/mL de nicotina aumentaram independentemente o gosto pelo sabor do cigarro eletrônico. Além disso, a maçã verde produziu classificações mais altas de frutado, acidez, doçura e mentol produziu classificações mais altas de frescor. Não observamos nenhuma interação entre nicotina e sabor. Os jovens gostaram do sabor dos e-líquidos com sabor de maçã verde ou baixa concentração de nicotina, o que destaca o apelo dos sabores de frutas nos cigarros eletrônicos para os adolescentes[63].

A Pesquisa Nacional de Tabaco para Jovens de 2020, uma pesquisa nacional representativa, transversal, baseada na escola, do ensino médio (6ª a 8ª série) e do ensino médio (9ª a 12ª séries), foi realizado de 16 de janeiro de 2020 a 16 de março de 2020. Um total de 14.531 alunos de 180 escolas participaram da pesquisa de 2020, gerando um nível de estudante correspondente a taxa de participação de 87,4% e taxa de participação em nível escolar de 49,9%. A taxa de resposta geral, um produto das taxas de participação do nível escolar e do nível do aluno, foi de 43,6%. Uso atual (últimos 30 dias) de cigarro eletrônico. Comportamentos atuais de uso de cigarros eletrônicos autorrelatados (frequência de uso, marca habitual de cigarro eletrônico e fonte de acesso) por nível escolar e uso de cigarro eletrônico aromatizado e tipos de sabor entre os usuários atuais de cigarros eletrônicos por nível escolar e tipo de dispositivo. Estimativas de prevalência foram ponderados para levar em conta o complexo desenho da pesquisa. Ao todo, 14.531 alunos completaram a pesquisa, incluindo 7.330 alunas e 7.133 estudantes do sexo masculino com escolaridade e sexo autorreferidos. Em 2020, 19,6% (IC 95%, 17,2%-22,2%) de alunos do ensino médio e 4,7% (IC 95%, 3,6%-6,0%) dos alunos do ensino médio relataram uso de cigarro eletrônico. Entre eles, 38,9% (IC 95%, 35,2%-42,6%) dos usuários do ensino médio e 20,0% (95%CI, 16,0%-24,8%) dos usuários do ensino médio relataram uso de cigarro eletrônico em 20 a 30 dias no passado de 30 dias. Entre os usuários atuais, JUUL foi a marca usual mais relatada (ensino médio: 25,4%;

Parecer USP - OS 01/2022- PARTE I GGTAB (DEF) (2782225) SEI 25351.911221/2019-74 / pg. 3528

95% CI, 18,8%-33,4%; ensino médio: 35,1%; 95% CI, 27,9%-43,1%). Entre os usuários atuais, a fonte mais comum de obtenção de cigarros eletrônicos foi de um amigo (ensino médio: 57,1%; IC 95%, 52,6%-61,4%; ensino médio: 58,9%; 95% CI, 51,4%-66,1%). Entre os usuários atuais, 84,7% (IC 95%, 82,2%-86,9%) dos alunos do ensino médio e 73,9% (IC 95%, 66,9%-79,8%) dos alunos do ensino médio relataram uso de cigarro eletrônico com sabor. Cigarros eletrônicos com sabor de frutas foram os mais comumente relatados entre os atuais usuários exclusivos de cigarros eletrônicos de cápsulas ou cartuchos pré-cheios (67,3%; 95% CI, 60,9%-73,0%), cigarros eletrônicos descartáveis (85,8%; IC 95%, 79,8%-90,3%) e dispositivos baseados em tanques (82,7%; IC 95%, 68,9%-91,1%), seguido por e-cigarros com sabor de menta[64].

Uma pesquisa transversal foi realizada em quatro escolas secundárias em 2018. Esta pesquisa avaliou o uso do JUUL e os motivos para gostar/não gostar do JUUL, incluindo seus efeitos (por exemplo, "buzz" da nicotina), características do produto (por exemplo, sabores), influência dos pares, apelo em comparação com outros cigarros eletrônicos e ocultação. Entre os usuários do JUUL (N = 1374; 43% da amostra total), 30,4% eram usuários anteriores e 69,6% eram usuários atuais. Em comparação com os usuários atuais, os usuários anteriores eram menos propensos a gostar do JUUL para resultados positivos em efeitos farmacológicos (por exemplo, “buzz” da nicotina), características do produto (por exemplo, sabores) e uso por pares, e mais propensos a não gostar do JUUL pelos efeitos farmacológicos adversos (por exemplo, dor de cabeça), características (por exemplo, sabores) e por “outras” razões (resposta aberta; por exemplo, dano percebido). Os resultados sugerem que alterar o apelo para o JUUL através da regulação do conteúdo de nicotina e os sabores podem ser a chave na política destinada a transformar os jovens em não usuários do JUUL. Este estudo investiga como os usuários atuais e antigos do JUUL diferem em seu relatório do recurso da JUUL. Usuários anteriores são menos propensos a relatar experiências efeitos farmacológicos positivos e características do produto do JUUL e são menos propensos a relatar apelo devido ao uso por pares. Entender como o apelo do JUUL pode diferir entre usuários antigos e atuais pode ajudar na nossa compreensão de como regular esses produtos para que sejam menos atraentes para os usuários jovens atuais[65].

Parecer USP - OS 01/2022- PARTE I GGTAB (DEF) (2782225) SEI 25351.911221/2019-74 / pg. 3529

Examinamos os efeitos do uso diário de sabores por adolescentes no vaping de nicotina e nas intenções e vontade de vaporizar nicotina no dia seguinte. Os resultados de nosso estudo fornecem suporte para o desenvolvimento de políticas que restringem a comercialização e venda de produtos ENDS com sabor para adolescentes e sugerem que os esforços regulatórios devem considerar uma fiscalização mais forte para conter as vendas ilegais desses produtos. Dadas nossas descobertas sobre o impacto do sabor do tabaco especificamente, mais pesquisas são necessárias para avaliar a contribuição de sabores únicos entre vapers regulares ou pesados versus vapers ocasionais. Como este estudo foi realizado antes da regulamentação da FDA de produtos ENDS com sabor e a exigência de remoção de dispositivos descartáveis de frutas, mais pesquisas são necessárias para avaliar o uso de sabores, tipo de dispositivo, fontes e acesso entre adolescentes, bem como sua associação com o uso de ENDS, intenções e disposição dadas essas restrições. Além disso, é fundamental que pesquisas futuras examinem como as regulamentações da FDA estão sendo aplicadas localmente, bem como como as regulamentações e a fiscalização impactaram o uso de sabores e suas associações com o uso, intenções e disposição de ENDS, particularmente entre populações vulneráveis. Esforços nos níveis nacional, estadual e local são essenciais para tornar o uso de ENDS com sabor menos aceitável, acessível e atraente para os jovens. Em média, os dados foram obtidos em 13,4 dias por participante (670 observações). Os participantes vaporizaram sabores em 87% dos dias (fruta = 55%; hortelã = 30%; tabaco = 6%; mentol = 5% e doces, doces ou chocolate = 5%). Nos dias em que os participantes vaporizaram sabores de frutas, eles deram mais tragadas (p = 0,030). Nos dias em que vaporizaram o sabor do tabaco, relataram mais ocasiões de vaporização (p = 0,005) e mais baforadas (p = 0,033). Nos dias em que vaporizaram devido ao apelo do sabor, relataram mais ocasiões de vaporização (p = 0,001) e mais sopros (p < 0,001). Nos dias em que eles vaporizaram o sabor de mentol, eles eram menos propensos a relatar vontade de vaporizar no dia seguinte (p = .042). Adolescentes que relataram vaping devido ao apelo de sabor foram mais propensos a relatar intenções (p = 0,035) e vontade de vapear no dia seguinte (p <0,001)[66].

Parecer USP - OS 01/2022- PARTE I GGTAB (DEF) (2782225) SEI 25351.911221/2019-74 / pg. 3530

Este estudo examinou as diferenças entre os vapers atuais, aqueles suscetíveis a vaping, e aqueles não suscetíveis a vaping entre adolescentes e adultos jovens (AYAs) nos EUA. Procurou entender as características, preferências e crenças relacionadas ao vaping nessas populações para informar os esforços de prevenção. Os participantes foram N=543 adolescentes e N=557 jovens adultos recrutados em meados de 2019 nos EUA. Em duas pesquisas transversais separadas, avaliamos as preferências do vaping, uso de produtos de tabaco e crenças de danos à saúde e risco de dependência sobre vaping. A maioria dos AYAs eram atuais vapers (adolescentes: 32%, adultos jovens: 36%) ou suscetíveis a vaping (adolescentes: 34%, jovens adultos: 24%). Em ambas as amostras, os dispositivos baseados em pod foram o tipo de dispositivo mais comum usado e fruta e menta/mentol foram os sabores mais utilizados. Em análises multivariadas em adolescentes ($p<0,05$) e adultos jovens ($p<0,05$) vapers atuais, ambos tinham crenças de menor risco sobre os danos à saúde de vaping em comparação com aqueles suscetíveis a vaping. Adolescentes suscetíveis também apresentaram problemas de saúde, crenças de risco de dano em comparação com aqueles que não eram suscetíveis ($p<0,05$)[67].

Nossos resultados indicam que as chances de vaping maconha aumentam em uma dose dependente à medida que a frequência ao longo da vida do uso de cigarros eletrônicos aumenta. Este achado é relevante para o recente surto de EVALI, uma vez que a maioria (~80%) dos casos relataram o uso diário de cigarros eletrônicos e o uso de produtos THC em seus dispositivos de cigarro eletrônico ou outros dispositivos vaping. Esta descoberta merece uma investigação mais aprofundada, porque é provável que os jovens que usam cigarros eletrônicos em uma frequência mais alta são propensos a experimentar vaping com outras substâncias além da maconha. Um dos pontos fortes deste estudo é investigar a associação de uso atual de vários produtos de tabaco entre jovens e vaporização de maconha. Nossos resultados identificaram uma associação positiva entre o uso de produtos de tabaco (ou seja, cigarro, e-cigarette, charuto, narguilé) e maconha vaping. Essa descoberta sugere que os jovens que experimentam um espectro de produtos de tabaco são mais propensos a usar um dispositivo vaping para consumir maconha. Embora os cigarros eletrônicos tenham sido desenvolvidos originalmente para vaping de

Parecer USP - OS 01/2022- PARTE I GGTAB (DEF) (2782225) SEI 25351.911221/2019-74 / pg. 3531

nicotina e depois adaptado para outras substâncias como a maconha, isso não implica necessariamente uma associação causal entre o uso de cigarros eletrônicos e vaping de maconha. No entanto, os cigarros (baseado), charutos (sem corte) e narguilé são comumente usados como veículos para fumar maconha. Nosso estudo mostra que os alunos que perceberam os cigarros eletrônicos como igualmente viciante, pois os cigarros tinham menores chances de vaping maconha em comparação com aqueles que o perceberam como menos viciante. Embora as perguntas em relação à dependência de cigarros eletrônicos referem-se às propriedades psicoativas de nicotina em vez de THC, esse achado destaca a importância do risco percepção na motivação da mudança de comportamento entre os jovens. Além disso, vaporizar expõe os usuários a uma variedade de produtos químicos tóxicos, como metais, propileno glicol, glicerina e benzaldeído que são um conhecido irritante pulmonar[68].

Cerca de dois terços (64,3%) dos usuários de ENDS se enquadram em uma classe caracterizada predominantemente pelo uso de ENDS e álcool pesado e uso problemático, com proporções minoritárias também relatando o uso de maconha e uso de cigarro. Cerca de um terço (31%) se encaixa em uma classe caracterizada pelo uso de polisubstâncias, incluindo o uso de cigarro, uso problemático de maconha, uso não médico de medicamentos para TDAH, e uso problemático de álcool. Os 4,7% restantes dos usuários ENDS se enquadram em uma classe caracterizada por não uso de substâncias ou consumo moderado de álcool. Juntos, mais de 95% por cento dos usuários ENDS foram agrupados em uma das duas classes caracterizadas por problemas uso de álcool ou uso problemático de álcool com uso de outra substância. Em outras palavras, ENDS se ajusta com um padrão geral de uso problemático de substâncias, em vez de um padrão geral de substância não problemática e de uso experimental, ou isoladamente sem uso de outra substância. Os resultados do nosso estudo são consistentes com pesquisas anteriores que documentam sobreposição entre o uso de ENDS e o uso de cigarros entre universitários. Essa associação foi mais forte entre os 31% dos usuários do ENDS classificados na problemática classe de uso de poli substância (associada ao gênero masculino), na qual 77,2% relataram uso de cigarro. A associação era mais fraca entre os 64,3% dos usuários ENDS agrupados na classe caracterizada pelo uso de ENDS e uso

Parecer USP - OS 01/2022- PARTE I GGTAB (DEF) (2782225) SEI 25351.911221/2019-74 / pg. 3532

problemático de álcool, em que 100% usavam ENDS e apenas 18,2% fumavam cigarros. Por interpolação, aproximadamente 12% dos usuários ENDS também fumaram cigarros e foram classificados como classe de uso problemático de álcool, enquanto 24% dos usuários de ENDS também usavam cigarros e foram classificados na classe de uso de polisubstâncias problemáticas[69].

Essas descobertas estendem pesquisas anteriores, identificando a sobreposição entre o uso de ENDS e o uso de cigarro entre estudantes universitários como um padrão geral uso de substância mais problemática, com a maior parte dessa sobreposição ocorrendo entre os alunos ao se engajar no uso problemático de poli substâncias, em vez do que um padrão de uso de tabaco isoladamente. Nosso estudo também estendeu o uso prévio de substâncias de classe latente pesquisa entre estudantes universitários, identificando uma classe especificamente caracterizada por beber pesado e uso de ENDS, e fornecendo evidências de que uma classe de uso de poli substância, provavelmente usa substâncias ilícitas, além do uso de maconha[69].

Conseguimos identificar três padrões distintos de uso de dispositivos e sabores entre jovens adultos que relataram vaping de nicotina nos últimos 30 dias. As três classes identificadas (usuários de qualquer sabor de menta/mentol ou doce/fruta, usuário não-JUUL de sabor de fruta-doce e usuários de poli-dispositivo-poli-sabor) destaca a heterogeneidade das combinações de produtos usados no vaping de nicotina em jovens idade adulta, mas também fornece uma abordagem parcimoniosa para examinar a heterogeneidade no uso de cigarros eletrônicos. Além disso, descobrimos que a maior frequência de vaping de nicotina e tabagismo estava ligada a padrões específicos de uso. Em contraste com a recente política de aplicação da FDA (U.S. Food and Drug Administration, 2020) visando sabores não-tabaco em JUUL e outros dispositivos do tipo cápsula, a maior frequência de vaping de nicotina e tabagismo foi associada a uso polidispositivo e poli sabor, o que sugere que os regulamentos atuais estão negligenciando uma proporção significativa de usuários de cigarros eletrônicos adultos jovens. Um achado importante do presente estudo foi que a maior frequência de vaping de nicotina e tabagismo foi associada a pertencer a uma classe caracterizada pelo uso indiscriminado de vários dispositivos e sabores

Parecer USP - OS 01/2022- PARTE I GGTAB (DEF) (2782225) SEI 25351.911221/2019-74 / pg. 3533

(usuários de polidispositivos-poli-sabor; 25% da amostra). Dada a alta probabilidade de usar todos os dispositivos, os jovens adultos da classe “Poly-Device-Poly-Flavor Users” parecem ser usuários conhecedores de uma ampla variedade de dispositivos de cigarro eletrônico, desde canetas e-cig/vape e mods/box para JUUL e outros dispositivos de estilo pod, incluindo pods descartáveis. Além disso, a associação significativa entre maior escolaridade dos pais e pertencimento a essa classe indica que esse subgrupo de jovens adultos pode ter maior renda disponível para adquirir vários tipos de dispositivos. A ligação entre a maior frequência de vaping de nicotina e tabagismo ao uso de vários dispositivos estende as descobertas anteriores, indicando que o uso de vários dispositivos foi um marcador de uso de tabaco não vaping entre adolescentes. A alta probabilidade de usar vários dispositivos sugere que o foco na regulamentação de dispositivos baseados em cartucho (estilo pod) pelo FDA pode não ser tão eficaz quanto o pretendido. Além disso, em comparação com as outras classes, os jovens adultos da classe “Poly-Device-Poly-Sabor Users” tiveram a maior probabilidade de usar o sabor do tabaco[70].

Os usuários atuais de cigarros eletrônicos (N = 1.447) eram 55,1% homens, 50,1% não hispânicos brancos, 6,4% não hispânicos negros, 29,1% hispânicos e 14,1% não hispânicos. Outros com idade média de 16,2 (DP = 1,29). A prevalência de uso atual dos diversos aparelhos foi - JUUL: 82,7%(N=1196), Outros pods: 36,6% (N=530); Canetas Vape: 45,0% (N=651), Descartáveis: 21,4% (N=308), Mods: 20,5% (N=296). Em todos os dispositivos, 45% (N = 650) dos usuários atuais de cigarros eletrônicos usaram um dispositivo de cigarro eletrônico na escola. Entre os usuários de cada dispositivo, 45,7% (N = 547) dos usuários atuais do JUUL, 41,3% (N = 219) dos usuários atuais de outros pods, 34,6% (N = 225) dos usuários atuais de canetas vape, 38,3% (N = 118) dos atuais usuários descartáveis e 27,3% (N=81) dos atuais usuários de mod usaram seus dispositivos de cigarro eletrônico na escola[71].

A taxa de uso de cigarros eletrônicos por adolescentes e jovens adultos (AYA) aumentou nos últimos anos, possivelmente devido à introdução de novos dispositivos de cigarro eletrônico, como o JUUL. Este estudo analisou dados de 400 AYAs da Califórnia para examinar as tendências no uso de cigarros

Parecer USP - OS 01/2022- PARTE I GGTAB (DEF) (2782225) SEI 25351.911221/2019-74 / pg. 3534

eletrônicos por tipo de dispositivo (descartáveis, recarregáveis de tamanho grande, canetas vape/hookah, JUUL/pod-based). Os participantes foram questionados sobre o uso de cigarros eletrônicos nos últimos 30 dias e nos últimos 7 dias; seu dispositivo habitual de cigarro eletrônico usado; e co-uso de dispositivos em sete pesquisas administradas aproximadamente semestralmente de 2014-2018. Durante esse período, o uso total de cigarros eletrônicos em nossa coorte aumentou linearmente de 14,1% para 46,2% (ptrend < 0,001). O uso de cigarro eletrônico baseado em JUUL/pod aumentou de 14,9% para 22,5% em apenas seis meses em 2018. Além disso, a maioria dos novos usuários de cigarro eletrônico no momento da pesquisa endossou o uso de dispositivo baseado em JUUL/pod (58,3% na Onda 6, 73,0% na Onda 7). Com opções de dispositivos mais recentes, o AYA também estava cada vez menos propenso a endossar modelos mais antigos, como descartáveis (19,1% a 6,9% de 2014-2018, ptrend<0,01) e recarregáveis (69,1% a 26,2% de 2014-2018, ptrend<0,001) como seu dispositivo de cigarro eletrônico usual. Os participantes que usaram JUUL/pod-based apenas como seu dispositivo habitual eram mais propensos a endossar o uso apenas de dispositivos JUUL/pod-based durante a pesquisa de acompanhamento (70%), e nenhum mudou completamente para um novo dispositivo. No geral, este estudo fornece uma visão geral de como as preferências de cigarro eletrônico da AYA parecem responder a novos dispositivos que entram no mercado[72].

SÍNTESE DA EVIDÊNCIA

1. Quais são e quantos dispositivos eletrônicos para fumar (DEF) existem atualmente no mercado? Como esses produtos podem ser categorizados?

São cerca de 500 marcas diferentes de DEFs, com mais de 15.000 variações de sabores e/ou E-líquidos. Podem ser categorizados de 1ª a 4ª gerações. Claramente, a tecnologia ECIG avançou de tal forma que os recursos de projetos anteriores estão sendo combinados de novas maneiras, e os produtos não podem mais ser categorizados de maneira significativa.

Qualidade da evidência: baixa.

Parecer USP - OS 01/2022- PARTE I GGTAB (DEF) (2782225) SEI 25351.911221/2019-74 / pg. 3535

2. Dentre eles, quais são os DEF utilizados para vaporização de ervas secas? Como esses produtos podem ser categorizados? "SÍNTESE INALTERADA"

São DEFs de 4ª geração que vaporizam materiais secos por condução.

Qualidade da evidência: baixa.

3. Há dispositivos eletrônicos que permitam ao usuário preparar o que irá fumar (considerados dispositivos abertos)? "SÍNTESE INALTERADA"

Sim. O sistema aberto o qual permite ao usuário modificar virtualmente cada parte dos componentes e / ou preenche-los com qualquer líquido. Este controle do usuário é importante porque cada aspecto como potência do dispositivo, elemento de aquecimento ou constituintes líquidos, pode influenciar a taxa toxicológica que é entregue.

Qualidade da evidência: baixa.

4. Quais são os princípios de funcionamento dos dispositivos eletrônicos para fumar? "SÍNTESE INALTERADA"

Os cigarros eletrônicos são compostos por uma bateria, um reservatório para conter uma solução que normalmente contém nicotina, um elemento de aquecimento ou um atomizador e um bocal através do qual o usuário aspira. O dispositivo aquece uma solução líquida (geralmente chamada de E-líquido) em um aerossol que é inalado pelo usuário.

Qualidade da evidência: baixa.

5. Quais são as diferenças entre os dispositivos eletrônicos abertos (o próprio usuário prepara o que vai fumar) e os dispositivos fechados (com refis industrializados)? "SÍNTESE INALTERADA"

Parecer USP - OS 01/2022- PARTE I GGTAB (DEF) (2782225) SEI 25351.911221/2019-74 / pg. 3536

Em contraste com os sistemas fechados, os dispositivos abertos permitem que os usuários selecionem a partir de uma gama maior de concentrações de nicotina entre uma ampla variedade de sabores. Os usuários também podem comprar ingredientes básicos e misturar seu próprio E-líquido personalizado.

Qualidade da evidência: baixa.

6. O que os diferentes tipos de refis dos dispositivos eletrônicos para fumar têm em sua composição? Quais são as substâncias encontradas nas emissões destes produtos?

As substâncias mais comuns são: soluções E-liquid, Sais de nicotina, Maconha, Canabidiol, Canabinoides Sintéticos, Metais (Mn, Cu, Sb, Pb, Al, Cr, Fe, Co, Ni, Cd, Sn, Ba), Aromatizantes (mentol, cinamaldeído, vanilha), carbonilas, compostos orgânicos voláteis (VOCs), metais, hidrocarbonetos aromáticos policíclicos (PAHs), nitrosaminas específicas do tabaco (TSNAs), Propilenoglicol e glicerol, clorofenol, acenaftileno, fluoreno e antraceno, cafeína, vitamina E.

Qualidade da evidência muito baixa.

7. É possível verificar segmentação de público-alvo ligado ao tipo de Dispositivo Eletrônico comercializado?

Ex-fumantes são significativamente mais propensos do que os fumantes atuais a usar sistemas abertos e menos prováveis de usar sistemas fechados. Além disso, os fumantes atuais que tentam parar são mais propensos a usar sistemas abertos do que aqueles que não tentam. Por outro lado, os fumantes atuais que não tentam parar de fumar são mais propensos a usar dispositivos de sistema fechado do que aqueles que tentam parar. Aqueles que pararam de fumar com sucesso nos últimos 12 meses eram mais propensos a usar sistemas abertos do que aqueles que continuaram a fumar, e eram menos propensos a usar sistemas fechados. As taxas mais altas de uso de e-líquido de nicotina e maior frequência de vaping observada entre aqueles que relataram vaping sabores “cooling”,

Parecer USP - OS 01/2022- PARTE I GGTAB (DEF) (2782225) SEI 25351.911221/2019-74 / pg. 3537

podem estar relacionados a reduções na aversão à nicotina e aumentos no apelo à nicotina como mostrado por estudos experimentais anteriores usando e-líquidos de “cooling” (ou seja, com sabor de mentol). Há sobreposição entre o uso de ENDS e o uso de cigarro, como um padrão geral uso de substância mais problemática, com a maior parte dessa sobreposição ocorrendo ao se engajar no uso problemático de poli substâncias, em vez do que um padrão de uso de tabaco isoladamente, e fornecendo evidências de que uma classe de uso de poli substância, provavelmente usa substâncias ilícitas, além do uso de maconha.

Qualidade da evidência: moderada.

REFERÊNCIAS

1. E-CIGARETTE, OR VAPING, PRODUCTS VISUAL DICTIONARY. Disponível em: https://www.cdc.gov/tobacco/basic_information/e-cigarettes/pdfs/ecigarette-or-vaping-products-visual-dictionary-508.pdf.

2. Hendricks KJ, Temples HS, Wright ME. JUULing Epidemic Among Youth: A Guide to Devices, Terminology, and Interventions. J Pediatr Health Care 2020; 34: 395-403. Disponível em URL: https://doi.org/10.1016/j.pedhc.2019.12.008.

3. Simonavicius E, McNeill A, Shahab L, Brose LS. Heat-not-burn tobacco products: a systematic literature review. Tob Control 2019; 28: 582–594. doi:10.1136/tobaccocontrol-2018-054419.

4. E-cigarette use among youth and young adults: a report of the Surgeon General. United States. Public Health Service. Office of the Surgeon General, issuing body. | National Center for Chronic Disease Prevention and Health Promotion (U.S.). Office on Smoking and Health, issuing body. Description: Atlanta, GA: U.S. Department of Health and Human Services, Centers for Disease Control and Prevention, National Center for Chronic Disease Prevention and Health Promotion, Office on Smoking and Health, 2016.

Parecer USP - OS 01/2022- PARTE I GGTAB (DEF) (2782225) SEI 25351.911221/2019-74 / pg. 3538

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

6. U.S. Food & Drug Administration (FDA). Disponível em URL: https://www.fda.gov.

7. Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Disponível em URL: https://www.cdc.gov.

8. World Health Organization (WHO). Disponível em URL: https://www.who.int.

9. European Medicine Agency (EMEA). Disponível em URL: https://www.ema.europa.eu/en.

10. Public Health Agency of Canada (Canada.ca). Disponível em URL: https://www.canada.ca/en/public-health.html.

11. Australian Government Departament of Health. Disponível em URL: https://www.health.gov.au.

12. Public Health England. Disponível em URL: https://www.gov.uk/government/organisations/public-health-england.

13. National Health System (NHS) UK. Disponível em URL: https://www.nhs.uk.

14. AMSTAR tool. Disponível em URL: https://amstar.ca/Amstar-2.php.

15. Risk of bias tools. Disponível em URL: https://www.riskofbias.info.

16. Joanna Briggs critical appraisal tools. Disponível em URL: https://joannabriggs.org/critical-appraisal-tools.

Parecer USP - OS 01/2022- PARTE I GGTAB (DEF) (2782225) SEI 25351.911221/2019-74 / pg. 3539

17. GRADEpro GDT: GRADEpro Guideline Development Tool [Software]. McMaster University, 2020 (developed by Evidence Prime, Inc.). Available from gradepro.org.

18. Giroud C, de Cesare M, Berthet A, Varlet V, Concha-Lozano N, Favrat B. E-Cigarettes: A **Review** of New Trends in Cannabis Use. Int J Environ Res Public Health. 2015 Aug 21;12(8):9988-10008. doi: 10.3390/ijerph120809988. PMID:26308021.

19. Abrams DI, Vizoso HP, Shade SB, Jay C, Kelly ME, Benowitz NL. Vaporization as a smokeless cannabis delivery system: a pilot study. Clin Pharmacol Ther 2007; 82: 572–578. doi.org/10.1038/sj.clpt.6100200.

20. Etter JF. Electronic cigarettes and cannabis: an exploratory study. Eur Addict Res. 2015;21(3):124-130. doi:10.1159/000369791.

21. Eissenberg T, Soule E, Shihadeh A; and the CSTP Nicotine Flux Work Group. 'Open-System' electronic cigarettes cannot be regulated effectively. Tob Control. 2020 Mar 17: tobaccocontrol-2019-055499. doi: 10.1136/tobaccocontrol-2019-055499. PMID: 32184338.

22. Chen C, Zhuang YL, Zhu SH. E-Cigarette Design Preference and Smoking Cessation: A U.S. Population Study. Am J Prev Med. 2016 Sep;51(3):356-63. doi: 10.1016/j.amepre.2016.02.002. Epub 2016 Apr 20. PMID: 27005984.

23. Zhao D, Navas-Acien A, Ilievski V, Slavkovich V, Olmedo P, Adria-Mora B, et al. Metal concentrations in electronic cigarette aerosol: Effect of open-system and closed-system devices and power settings. Environ Res 2019; 174: 125-134. doi: 10.1016/j.envres.2019.04.003. PMID: 31071493.

24. Civiletto CW, Aslam S, Hutchison J. Electronic Delivery (Vaping) Of Cannabis And Nicotine. 2020 Mar 25. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2020 Jan–. PMID: 31424744.

Parecer USP - OS 01/2022- PARTE I GGTAB (DEF) (2782225) SEI 25351.911221/2019-74 / pg. 3540

25. 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.

26. Ward AM, Yaman R, Ebbert JO. Electronic nicotine delivery system design and aerosol toxicants: A systematic review. PLoS One. 2020 Jun 4;15(6): e0234189. doi: 10.1371/journal.pone.0234189. PMID: 32497139.

27. Zhu SH, Sun JY, Bonnevie E, Cummins SE, Gamst A, Yin L, Lee M. Four hundred and sixty brands of e-cigarettes and counting: implications for product regulation. Tob Control. 2014 Jul;23 Suppl 3(Suppl 3): iii3-9. doi: 10.1136/tobaccocontrol-2014-051670. PMID: 24935895.

28. Etter JF. Characteristics of users and usage of different types of electronic cigarettes: findings from an online survey. Addiction. 2016 Apr;111(4):724-33. doi: 10.1111/add.13240. Epub 2016 Jan 13. PMID: 26597453.

29. Hsu G, Sun JY, Zhu SH. Evolution of Electronic Cigarette Brands From 2013-2014 to 2016-2017: Analysis of Brand Websites. J Med Internet Res 2018 Mar 12;20(3): e80. doi: 10.2196/jmir.8550. PMID: 29530840.

30. Lee SJ, Rees VW, Yossefy N, Emmons KM, Tan ASL. Youth and Young Adult Use of Pod-Based Electronic Cigarettes From 2015 to 2019: A Systematic Review. JAMA Pediatr. 2020 Jul 1;174(7):714-720. doi: 10.1001/jamapediatrics.2020.0259. PMID: 32478809.

31. Ozga JE, Felicione NJ, Douglas A, Childers M, Blank MD. Electronic Cigarette Terminology: Where Does One Generation End and the Next Begin? Nicotine Tob Res. 2022 Feb 14;24(3):421-424. doi: 10.1093/ntr/ntab164. PMID: 34379784; PMCID: PMC8842391.

Parecer USP - OS 01/2022- PARTE I GGTAB (DEF) (2782225) SEI 25351.911221/2019-74 / pg. 3541

32. Wu J, Gao Y, Li D, Gao N. Emission and Gas/Particle Partitioning Characteristics of Nicotine in Aerosols for Electronic Cigarettes. Chem Res Toxicol. 2022 May 16;35(5):890-897. doi: 10.1021/acs.chemrestox.2c00076. Epub 2022 May 5. PMID: 35512282.

33. Kapiamba KF, Hao W, Adom S, Liu W, Huang YW, Wang Y. Examining Metal Contents in Primary and Secondhand Aerosols Released by Electronic Cigarettes. Chem Res Toxicol. 2022 Jun 20;35(6):954-962. doi: 10.1021/acs.chemrestox.1c00411. Epub 2022 Apr 6. PMID: 35385266.

34. Canchola A, Meletz R, Khandakar RA, Woods M, Lin YH. Temperature dependence of emission product distribution from vaping of vitamin E acetate. PLoS One. 2022 Mar 24;17(3): e0265365. doi: 10.1371/journal.pone.0265365. PMID: 35324938; PMCID: PMC8947410.

35. Zhao D, Ilievski V, Slavkovich V, Olmedo P, Domingo-Relloso A, Rule AM, et al. Effects of e-liquid flavor, nicotine content, and puff duration on metal emissions from electronic cigarettes. Environ Res. 2022 Mar;204(Pt C):112270. doi: 10.1016/j.envres.2021.112270. Epub 2021 Oct 27. PMID: 34717948; PMCID: PMC9140018.

36. Bębenek PK, Gholap V, Halquist M, Sobczak A, Kośmider L. E-Liquids from Seven European Countries-Warnings Analysis and Freebase Nicotine Content. Toxics. 2022 Jan 23;10(2):51. doi: 10.3390/toxics10020051. PMID: 35202238; PMCID: PMC8875468.

37. Larcombe A, Allard S, Pringle P, Mead-Hunter R, Anderson N, Mullins B. Chemical analysis of fresh and aged Australian e-cigarette liquids. Med J Aust. 2022 Jan 17;216(1):27-32. doi: 10.5694/mja2.51280. Epub 2021 Oct 6. PMID: 34528266.

38. Ramamurthi D, Chau C, Berke HY, Tolba AM, Yuan L, Kanchan V, et al. Flavour spectrum of the Puff family of disposable e-cigarettes. Tob Control. 2022

Parecer USP - OS 01/2022- PARTE I GGTAB (DEF) (2782225) SEI 25351.911221/2019-74 / pg. 3542

Jan 11:tobaccocontrol-2021-056780. doi: 10.1136/tobaccocontrol-2021-056780. Epub ahead of print. PMID: 35017264.

39. D'Mello K, Hammond D, Mahamad S, Wiggers D, East K. Nicotine content, labelling and flavours of e-liquids in Canada in 2020: a scan of the online retail market. Health Promot Chronic Dis Prev Can. 2022 Jan;42(1):4-11. doi: 10.24095/hpcdp.42.1.02. PMID: 35044139; PMCID: PMC9067016.

40. Do EK, O'Connor K, Perks SN, Soule EK, Eissenberg T, Amato MS, et al. E-cigarette device and liquid characteristics and E-cigarette dependence: A pilot study of pod-based and disposable E-cigarette users. Addict Behav. 2022 Jan;124:107117. doi: 10.1016/j.addbeh.2021.107117. Epub 2021 Sep 13. PMID: 34555560; PMCID: PMC8511126.

41. Ranpara A, Stefaniak AB, Williams K, Fernandez E, LeBouf RF. Modeled Respiratory Tract Deposition of Aerosolized Oil Diluents Used in THC-Based Electronic Cigarette Liquid Products. Front Public Health. 2021 Nov 4;9:744166. doi: 10.3389/fpubh.2021.744166. PMID: 34805068; PMCID: PMC8599147.

42. Mara A, Langasco I, Deidda S, Caredda M, Meloni P, Deroma M, et al. ICP-MS Determination of 23 Elements of Potential Health Concern in Liquids of e-Cigarettes. Method Development, Validation, and Application to 37 Real Samples. Molecules. 2021 Nov 4;26(21):6680. doi: 10.3390/molecules26216680. PMID: 34771088; PMCID: PMC8588553.

43. Olmedo P, Rodrigo L, Grau-Pérez M, Hilpert M, Navas-Acién A, Téllez-Plaza M, et al. Metal exposure and biomarker levels among e-cigarette users in Spain. Environ Res. 2021 Nov; 202: 111667. doi: 10.1016/j.envres.2021.111667. Epub 2021 Jul 10. PMID: 34256077.

44. Holt AK, Poklis JL, Peace MR. A Retrospective Analysis of Chemical Constituents in Regulated and Unregulated E-Cigarette Liquids. Front Chem. 2021 Oct 28;9:752342. doi: 10.3389/fchem.2021.752342. PMID: 34778207; PMCID: PMC8581558.

Parecer USP - OS 01/2022- PARTE I GGTAB (DEF) (2782225) SEI 25351.911221/2019-74 / pg. 3543

45. Margham J, McAdam K, Cunningham A, Porter A, Fiebelkorn S, Mariner D, et al. The Chemical Complexity of e-Cigarette Aerosols Compared With the Smoke From a Tobacco Burning Cigarette. Front Chem. 2021 Sep 30;9:743060. doi: 10.3389/fchem.2021.743060. PMID: 34660535; PMCID: PMC8514950.

46. Gonzalez-Jimenez N, Gray N, Pappas RS, Halstead M, Lewis E, Valentin-Blasini L, et al. Analysis of Toxic Metals in Aerosols from Devices Associated with Electronic Cigarette, or Vaping, Product Use Associated Lung Injury. Toxics. 2021 Sep 29;9(10):240. doi: 10.3390/toxics9100240. PMID: 34678936; PMCID: PMC8537407.

47. Guo W, Vrdoljak G, Liao VC, Moezzi B. Major Constituents of Cannabis Vape Oil Liquid, Vapor and Aerosol in California Vape Oil Cartridge Samples. Front Chem. 2021 Jun 21;9:694905. doi: 10.3389/fchem.2021.694905. PMID: 34368078; PMCID: PMC8333608.

48. Pappas RS, Gray N, Halstead M, Valentin-Blasini L, Watson C. Toxic Metal-Containing Particles in Aerosols from Pod-Type Electronic Cigarettes. J Anal Toxicol. 2021 Apr 12;45(4):337-347. doi: 10.1093/jat/bkaa088. PMID: 32672822; PMCID: PMC7839233.

49. Cunningham A, McAdam K, Thissen J, Digard H. The Evolving E-cigarette: Comparative Chemical Analyses of E-cigarette Vapor and Cigarette Smoke. Front Toxicol. 2020 Dec 15;2:586674. doi: 10.3389/ftox.2020.586674. PMID: 35296117; PMCID: PMC8915913.

50. Kechter A, Ceasar RC, Simpson KA, Schiff SJ, Dunton GF, Bluthenthal RN, et al. A chocolate cake or a chocolate vape? Young adults describe their relationship with food and weight in the context of nicotine vaping. Appetite. 2022 May 5;175:106075. doi: 10.1016/j.appet.2022.106075. Epu ahead of print. PMID: 35525332.

Parecer USP - OS 01/2022- PARTE I GGTAB (DEF) (2782225) SEI 25351.911221/2019-74 / pg. 3544

51. Gaiha SM, Lin C, Lempert LK, Halpern-Felsher B. Use Patterns, Flavors, Brands, and Ingredients of Nonnicotine e-Cigarettes Among Adolescents, Young Adults, and Adults in the United States. JAMA Netw Open. 2022 May 2;5(5):e2216194. doi: 10.1001/jamanetworkopen.2022.16194. PMID: 35612852; PMCID: PMC9133942.

52. Gardner LD, Liu ST, Xiao H, Anic GM, Kasza KA, Sharma E, et al. Electronic Nicotine Delivery System (ENDS) Device Types and Flavors Used by Youth in the PATH Study, 2016-2019. Int J Environ Res Public Health. 2022 Apr 26;19(9):5236. doi: 10.3390/ijerph19095236. PMID: 35564630; PMCID: PMC9101111.

53. Anderson MK, Whitted L, Mason TB, Pang RD, Tackett AP, Leventhal AM. Characterizing different-flavored e-cigarette solutions from user-reported sensory attributes and appeal. Exp Clin Psychopharmacol. 2022 Apr 25. doi: 10.1037/pha0000563. Epub ahead of print. PMID: 35467923.

54. Tokle R, Brunborg GS, Vedøy TF. Adolescents' Use of Nicotine-Free and Nicotine E-Cigarettes: A Longitudinal Study of Vaping Transitions and Vaper Characteristics. Nicotine Tob Res. 2022 Feb 14;24(3):400-407. doi: 10.1093/ntr/ntab192. PMID: 34546348; PMCID: PMC8842395.

55. Koyama S, Tabuchi T, Miyashiro I. E-Cigarettes Use Behaviors in Japan: An Online Survey. Int J Environ Res Public Health. 2022 Jan 14;19(2):892. doi: 10.3390/ijerph19020892. PMID: 35055714; PMCID: PMC8775432.

56. Ahmad S, Wang T, Schwartz R, Bondy SJ. Predictors of pod-type e-cigarette device use among Canadian youth and young adults. Health Promot Chronic Dis Prev Can. 2022 Jan;42(1):12-20. doi: 10.24095/hpcdp.42.1.03. PMID: 35044140; PMCID: PMC9067011.

57. Khachatoorian C, McWhirter KJ, Luo W, Pankow JF, Talbot P. Tracing the movement of electronic cigarette flavor chemicals and nicotine from refill fluids to aerosol, lungs, exhale, and the environment. Chemosphere. 2022 Jan;286(Pt

Parecer USP - OS 01/2022- PARTE I GGTAB (DEF) (2782225) SEI 25351.911221/2019-74 / pg. 3545

3):131494. doi: 10.1016/j.chemosphere.2021.131494. Epub 2021 Jul 10. PMID: 34392198; PMCID: PMC8787941.

58. Pang RD, Mason TB, Kapsner AK, Leventhal AM. Parsing Intra- and Inter-Individual Covariation Between the Sensory Attributes and Appeal of E-Cigarettes: Associations and Gender Differences. Nicotine Tob Res. 2022 Jun 15;24(7):1012-1019. doi: 10.1093/ntr/ntab255. PMID: 34891167; PMCID: PMC919.

59. Cornish EJ, Brose LS, McNeill A. The Use of Tobacco Industry Vaping Products in the UK and Product Characteristics: A Cross-Sectional Survey. Nicotine Tob Res. 2022 Jun 15;24(7):1003-1011. doi: 10.1093/ntr/ntab253. PMID: 34888689; PMCID: PMC9199949.9929.

60. Galimov A, Leventhal A, Meza L, Unger JB, Huh J, Baezconde-Garbanati L, et al. Prevalence of disposable pod use and consumer preference for e-cigarette product characteristics among vape shop customers in Southern California: a cross-sectional study. BMJ Open. 2021 Oct 5;11(10):e049604. doi: 10.1136/bmjopen-2021-049604. PMID: 34610937; PMCID: PMC8493914.

61. Davis DR, Morean ME, Bold KW, Camenga D, Kong G, Jackson A, et al. Cooling e-cigarette flavors and the association with e-cigarette use among a sample of high school students. PLoS One. 2021 Sep 1;16(9):e0256844. doi: 10.1371/journal.pone.0256844. PMID: 34469460; PMCID: PMC8409641.

62. Anic G, Cullen KA, Gardner LD, Liu ST. E-Cigarette Device Types Used by Middle School Students and High School Students-The U.S., 2019. J Adolesc Health. 2021 Sep;69(3):515-518. doi: 10.1016/j.jadohealth.2021.01.001. Epub 2021 Feb 16. PMID: 33608195.

63. Jackson A, Green B, Erythropel HC, Kong G, Cavallo DA, Eid T, et al. Influence of menthol and green apple e-liquids containing different nicotine concentrations among youth e-cigarette users. Exp Clin Psychopharmacol. 2021

Parecer USP - OS 01/2022- PARTE I GGTAB (DEF) (2782225) SEI 25351.911221/2019-74 / pg. 3546

Aug;29(4):355-365. doi: 10.1037/pha0000368. Epub 2020 Apr 16. PMID: 32297782; PMCID: PMC7572568.

64. Wang TW, Gentzke AS, Neff LJ, Glidden EV, Jamal A, Park-Lee E, et al. Characteristics of e-Cigarette Use Behaviors Among US Youth, 2020. JAMA Netw Open. 2021 Jun 1;4(6):e2111336. doi: 10.1001/jamanetworkopen.2021.11336. Erratum in: JAMA Netw Open. 2021 Jun 1;4(6):e2120001. PMID: 34097049; PMCID: PMC8185598.

65. Davis DR, Krishnan-Sarin S, Bold KW, Morean ME, Jackson A, Camenga D, et al. Differences in JUUL Appeal Among Past and Current Youth JUUL Users. Nicotine Tob Res. 2021 May 4;23(5):807-814. doi: 10.1093/ntr/ntaa246. PMID: 33247938; PMCID: PMC8095239.

66. Abadi MH, Lipperman-Kreda S, Shamblen SR, Thompson K, Grube JW, Leventhal AM, et al. The impact of flavored ENDS use among adolescents on daily use occasions and number of puffs, and next day intentions and willingness to vape. Addict Behav. 2021 Mar;114:106773. doi: 10.1016/j.addbeh.2020.106773. Epub 2020 Dec 7. PMID: 33338905; PMCID: PMC7785609.

67. Rohde JA, Vereen RN, Noar SM. Adolescents and Young Adults Who Vape or Are Susceptible to Vaping: Characteristics, Product Preferences, and Beliefs. Subst Use Misuse. 2021;56(11):1607-1615. doi: 10.1080/10826084.2021.1942052. Epub 2021 Jul 7. PMID: 34233573.

68. Ben Taleb Z, Kalan ME, Bahelah R, Boateng GO, Rahman M, Alshbool FZ. Vaping while high: Factors associated with vaping marijuana among youth in the United States. Drug Alcohol Depend. 2020 Dec 1;217:108290. doi: 10.1016/j.drugalcdep.2020.108290. Epub 2020 Sep 15. PMID: 32956975.

69. Smith PH, Ward RM, Bartoszek LA, Branscum PW. College students' patterns of electronic nicotine delivery system use and other substance use. J

Parecer USP - OS 01/2022- PARTE I GGTAB (DEF) (2782225) SEI 25351.911221/2019-74 / pg. 3547

Am Coll Health. 2022 Aug-Sep;70(6):1882-1888. doi: 10.1080/07448481.2020.1841210. Epub 2020 Nov 5. PMID: 33151843.

70. Lanza HI, Leventhal AM, Cho J, Braymiller JL, Krueger EA, McConnell R, et al. Young adult e-cigarette use: A latent class analysis of device and flavor use, 2018-2019. Drug Alcohol Depend. 2020 Nov 1;216:108258. doi: 10.1016/j.drugalcdep.2020.108258. Epub 2020 Aug 28. PMID: 32906038; PMCID: PMC7767583.

71. Jackson A, Kong G, Wu R, Morean ME, Davis DR, Camenga DR, et al. E-cigarette devices used on school grounds. Addict Behav. 2020 Nov;110:106516. doi: 10.1016/j.addbeh.2020.106516. Epub 2020 Jun 21. PMID: 32622027; PMCID: PMC7415711.

72. Lin C, Baiocchi M, Halpern-Felsher B. Longitudinal trends in e-cigarette devices used by Californian youth, 2014-2018. Addict Behav. 2020 Sep;108:106459. doi: 10.1016/j.addbeh.2020.106459. Epub 2020 Apr 29. PMID: 32388394; PMCID: PMC7282996.

Parecer USP - OS 01/2022- PARTE I GGTAB (DEF) (2782225) SEI 25351.911221/2019-74 / pg. 3548

2022

Dispositivos Eletrônicos para Fumar - Toxicidade

ATUALIZAÇÃO OS 01/2022 GGTAB (PARTE 2)

ATUALIZAÇÃO OS 01/2022 GGTAB

Parecer USP- OS 01/2022-PARTE II GGTAB (Toxicidade) (2782239) SEI 25351.911221/2019-74 / pg. 3549

ÍNDICE

TÓPICO	PÁGINA
INTRODUÇÃO	02 a 04
OBJETIVO	04
MÉTODO	05 a 08
RESULTADOS	08
RESULTADOS POR QUESTÃO PROBLEMA	08
QUESTÃO 1	09 a 19
QUESTÃO 2	19 a 98
QUESTÃO 3	98 a 105
QUESTÃO 4	105 a 109
QUESTÃO 5	109 a 160
QUESTÃO 6	160 a 191
SÍNTESE DA EVIDÊNCIA	191 a 193
REFERÊNCIAS	193 a 218

Parecer USP- OS 01/2022-PARTE II GGTAB (Toxicidade) (2782239) SEI 25351.911221/2019-74 / pg. 3550

INTRODUÇÃO

Desde o surgimento e aumento drástico nas vendas de produtos de DEFs (E-cigarro) no mercado, as preocupações com a segurança levaram à investigação dos efeitos diretos induzidos por E-líquidos que são evaporados e inalados pelo usuário. Percebeu-se que, além do E-líquido ser relacionado à toxicidade final induzida pelo uso do cigarro eletrônico, o processo de vaporização pode desempenhar um papel crucial para a toxicidade devido a alguns tóxicos gerados durante o aquecimento. Enquanto isso, os pesquisadores vêm tentando desenvolver métodos para simular a exposição real experimentada pelos usuários. Portanto, além da exposição direta a E-líquidos, vários outros métodos de exposição foram estabelecidos para imitar as condições reais como a exposição ao extrato de aerossol de cigarro eletrônico (DEFs) [(1)].

Nos últimos anos, as pesquisas sobre as potenciais toxicidades in vivo dos cigarros eletrônicos têm recebido atenção crescente. Ratos, camundongos, peixe-zebra, *Xenopus laevis* e *Caenorhabditis elegans* têm sido usados como organismos modelo. Semelhante aos estudos in vitro, vários métodos de exposição de E-cigarettes (e-líquidos, extrato (ECE) e aerossóis de E-cigarros) são aplicados para discutir as potenciais toxicidades. Os efeitos dos cigarros eletrônicos no sistema cardiovascular e o sistema nervoso central, bem como em outros órgãos (fígado e rim), tem sido publicado [(1)].

Os sistemas eletrônicos com nicotina (ENDS) consistem em uma bateria, um elemento de aquecimento (geralmente consistindo em uma bobina e pavio) e líquido (“e-líquido”). A serpentina aquecida aerossoliza o e-líquido que consiste em propilenoglicol (PG), glicerina vegetal (VG), nicotina e agentes aromatizantes. Os ENDS foram introduzidos comercialmente na China em 2003 e nos Estados Unidos e na Europa entre 2006 e 2007. Os ENDS foram propostos como uma estratégia para parar de fumar, ou para a redução do tabagismo, mas também existem preocupações de que ENDS podem servir como uma “porta de entrada” para produtos de tabaco convencionais entre adolescentes. Foi relatado que os aerossóis produzidos pelo ENDS contêm substâncias potencialmente tóxicas que o usuário inala. Uma revisão mais ampla avaliou carbonilas,

Parecer USP- OS 01/2022-PARTE II GGTAB (Toxicidade) (2782239) SEI 25351.911221/2019-74 / pg. 3551

compostos orgânicos voláteis (VOCs), metais, hidrocarbonetos aromáticos policíclicos (PAHs) e nitrosaminas específicas do tabaco (TSNAs) em aerossóis, bem como sabores e solventes em soluções de recarga e cartuchos. Nenhuma revisão resumiu a literatura relacionada ao impacto dos dispositivos (DEFs) em todos os tóxicos de aerossol identificados. Potenciais tóxicos se originam de componentes e-líquido, degradação de materiais ENDS e reações entre o dispositivo e e-líquido, entregando produtos químicos, como VOCs, oligoelementos e carbonilas, como formaldeído, acroleína e acetaldeído. As diferenças no processo de engenharia, modificações individuais e características do dispositivo afetam a composição do aerossol, sendo que as características de design de DEFs associadas à produção ou liberação de substâncias potencialmente nocivas em aerossóis inalados podem modificar os riscos potenciais associados ao seu uso [(2)].

Em geral, os dispositivos eletrônicos para fumar (DEFs) ou cigarros eletrônicos costumam conter ingredientes como propileno glicol (PG) e glicerol, misturados com sabores concentrados e, opcionalmente, uma porcentagem variável de nicotina. Estudos quantitativos e qualitativos identificaram uma grande variedade de componentes químicos nos cartuchos, soluções de recarga e aerossóis de e-cigarros. Em mais de um estudo foi detectado cerca de 60 a 70 compostos (não identificados e identificados) em cada líquido testado, variando apenas por vários constituintes em todo o líquido, como também 113 produtos químicos em 50 marcas de líquidos. Ainda mais compostos são observados no aerossol sobre sua respectiva solução porque alguns produtos químicos são gerados durante o processo de vaporização. Um aerossol gerado a partir de um único produto testado mostrou 18 compostos adicionais observados na solução [(3)].

As substâncias identificadas em líquidos e aerossóis de cigarros eletrônicos incluem nicotina, transportadores de solvente (PG e glicerol), nitrosaminas específicas do tabaco (TSNAs), aldeídos, metais, compostos orgânicos voláteis (VOCs), compostos fenólicos, hidrocarbonetos aromáticos policíclicos (PAHs), aromatizantes, alcalóides do tabaco e drogas. Várias substâncias químicas e partículas ultrafinas conhecidas por serem tóxicas, cancerígenas e / ou causadoras de doenças respiratórias e cardíacas foram identificadas em

Parecer USP- OS 01/2022-PARTE II GGTAB (Toxicidade) (2782239) SEI 25351.911221/2019-74 / pg. 3552

aerossóis de cigarros eletrônicos, cartuchos, líquidos de recarga e emissões ambientais. Alguns dos TSNAs identificados, aldeídos, metais, VOCs, compostos fenólicos, PAHs e alcalóides do tabaco são constituintes nocivos ou potencialmente nocivos e os seus riscos gerais para a saúde serão descritos a seguir [3].

OBJETIVO

Este produto (OS 01/2022– GGTAB – Parte 2 – Atualização da OS 002/2020) foi dividido em duas partes, sendo que esta segunda parte tem como objetivo atualizar a resposta fornecida pela OS 002/2020 a 6 questões problema descritas a seguir, incorporando a evidência científica gerada e publicada posteriormente (período de 2020 a 2022).

1. Qual a toxicidade das **substâncias contidas** nos **refis líquidos** e de **tabaco aquecido**, utilizados nos Dispositivos Eletrônicos para Fumar (DEF)?

2. Qual a toxicidade das **substâncias emitidas** por estes diversos **refis**?

3. Qual a toxicidade da **nicotina**, especialmente das novas formas (**sais de nicotina**), utilizadas nos DEFs?

4. Qual a toxicidade das **substâncias ou plantas ilícitas**, que podem ser utilizadas por meio dos DEF?

5. É possível afirmar que o **consumo** destes produtos é **seguro** do ponto de vista toxicológico?

6. Estes produtos, à luz do conhecimento atual, poderiam **substituir** os produtos de **tabaco convencionais**, sem oferecer riscos adicionais, do ponto de vista toxicológico, aos usuários de tabaco?

Parecer USP- OS 01/2022-PARTE II GGTAB (Toxicidade) (2782239) SEI 25351.911221/2019-74 / pg. 3553

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 nas diferentes populações.

Critérios de elegibilidade dos estudos selecionados

Os critérios de elegibilidade para este produto (OS 01/2022– GGTAB – Parte 2 – Atualização da OS 002/2020) foram:

- Pacientes (crianças, adolescentes, jovens, jovens adultos, adultos, gestantes) expostos ou em uso de dispositivos de fumar (DEFs);
- As intervenções de “heat-not-burn” apesar de incluídas nos DEFs não serão avaliadas com profundidade e totalidade, devendo sê-lo em outra avaliação específica e dedicada ao tema;
- Desenhos de estudo: revisões sistemáticas e/ou narrativas; estudos observacionais (coorte e/ou transversais); estudos experimentais [ensaios clínicos (randomizados ou não)]; séries de casos; relato de casos; estudos experimentais em animais, *in vivo* ou *in vitro*; legislações, normas ou regulamentações;
- Idioma: português, espanhol, inglês, italiano;
- Sem limite de período consultado;
- Texto completo e/ou resumo com dados de interesse.

Bases de informação consultadas

Foram acessadas as seguintes bases de informação científica publicada virtual: Medline via Pubmed, Embase, Lilacs e Central Cochrane. Executou-se ainda busca manual nas referências das referências selecionadas, e busca da informação científica não publicada (cinzenta) no Google Scholar e em algumas das agências reguladoras de saúde internacionais [U.S. Food & Drug Administration (FDA)[4], Centers for Disease Control and Prevention (CDC)[5], World Health Organization (WHO)[6], European Medicine Agency (EMEA)[7], Public Health Agency of Canada (Canada.ca)[8], Australian Government Departament of Health[9], Public Health England[10], National Health System (NHS)[11]]

Parecer USP- OS 01/2022-PARTE II GGTAB (Toxicidade) (2782239) SEI 25351.911221/2019-74 / pg. 3554

Estratégias de busca utilizadas (por fontes de informação acessadas)

Medline
((Smoking Devices OR Smoking Device) OR (Electronic Nicotine Delivery Systems OR (Electronic Cigarettes OR Electronic Cigarette OR E-Cigarettes OR E Cigarettes OR E-Cigarette OR E Cigarette OR E Cig OR E-Cigs OR E Cigs OR E-Cig) OR (Vaping OR Vape OR Vapes))

Embase
(Electronic Cigarettes OR Electronic Cigarette OR E-Cigarettes OR E Cigarettes OR E-Cigarette OR E Cigarette OR E Cig OR E-Cigs OR E Cigs OR E-Cig)

Lilacs, Central Cochrane e Busca cinzenta
(Electronic Cigarettes OR Electronic Cigarette)

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 de dispositivos eletrônicos para fumar.

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. 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

Parecer USP- OS 01/2022-PARTE II GGTAB (Toxicidade) (2782239) SEI 25351.911221/2019-74 / pg. 3555

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);
- As intervenções de "heat-not-burn" apesar de recuperadas nas estratégias de busca utilizadas para os DEFs, não serão incluídas e avaliadas com profundidade e totalidade neste produto, devendo sê-lo em outra avaliação e produto específicos e dedicados ao tema.

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 [12];
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[13] e Joanna Briggs [14], 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.

Parecer USP- OS 01/2022-PARTE II GGTAB (Toxicidade) (2782239) SEI 25351.911221/2019-74 / pg. 3556

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 [15] 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 002/2020, esta será mantida com a observação **"Inalterada"**.

RESULTADOS

Foram recuperados nas bases de informação científica virtuais um total de **32.523**, sendo na base Medline 28.179 publicações, na Embase 3.325, na Lilacs 39, na Central Cochrane 570 e no Google Scholar 410. Após avaliação inicial pelo título foram selecionados **6.283** trabalhos. Destes e nas buscas manual e cinzenta foram incluídos para sustentar esta avaliação (OS 01/2022– GGTAB – Parte 2 (Toxicidade) – Atualização da OS 002/2020) **148 trabalhos[1-3, 16-161]**, sendo 140 na atualização. Os estudos recuperados, selecionados, incluídos e excluídos (com motivos) no processo de atualização estão dispostos na Tabela 1/OS 01/2022 – Parte 2 (atualização OS 02/2020). O processo de recuperação,

Parecer USP- OS 01/2022-PARTE II GGTAB (Toxicidade) (2782239) SEI 25351.911221/2019-74 / pg. 3557

seleção, inclusão e exclusão está ilustrado no diagrama de fluxo (Figura 1/ OS 01/2022 – Parte 2 (atualização OS 02/2020)). Os motivos de exclusão da OS 02/2020 foram explicitados em tabelas previamente enviadas junto ao documento original.

RESULTADOS POR QUESTÃO PROBLEMA

Para sustentar estes resultados foram incluídos 148; estudos[1-3, 16-161] avaliando a toxicidade de dispositivos eletrônicos para fumar. A evidência incluída na atualização (140), relativa às 6 questões clínicas foi distribuída da seguinte forma: questão 1 (n: 4 trabalhos); questão 2 (n: 59); questão 3 (n: 2); questão 4 (n: 7); questão 5 (n: 47); questão 6 (n: 29).

Questão 1

Qual a toxicidade das substâncias contidas nos refis líquidos e de tabaco aquecido, utilizados nos Dispositivos Eletrônicos para Fumar (DEF)?

Umectantes (Solventes) [3]

Dispositivos eletrônicos para fumar (DEFs) usam umectantes como transportadores de solventes em e-líquidos para produzir aerossóis que simulam fumaça de cigarro de tabaco combustível, e em adição a esses umectantes, a água é um ingrediente comum dos e-líquidos. Propilenoglicol (PG) e glicerol (comumente referido como "glicerina vegetal" em formulações líquidas) são os solventes de vaporização mais comuns usados em cigarros eletrônicos. Tanto o PG quanto o glicerol também são comumente usados como ingredientes umectantes em cigarros manufaturados para controlar e manter o teor de umidade do enchimento de tabaco cortado. Usuários de cigarros eletrônicos frequentemente relatam que PG produz melhor "impacto na garganta" e carrega sabor melhor do que glicerol enquanto o glicerol é muito mais suave do que PG. O PG é fisicamente muito mais fino que o glicerol [3].

A análise de vários tipos de umectantes em 54 líquidos disponíveis comercialmente para uso, incluindo dihidroxi (dióis, glicóis) e polihidroxi álcoois,

Parecer USP- OS 01/2022-PARTE II GGTAB (Toxicidade) (2782239) SEI 25351.911221/2019-74 / pg. 3558

revelou que o PG e glicerol são detectados em todas as amostras em concentrações variando de 0,4 a 98g/100g, e de 0,3 a 95g/100g, respectivamente. Níveis mais baixos de outro solvente, etileno glicol (média 10g / 100 g), foram detectados. Extrapolando-se a concentração pulmonar de PG e glicerol emitido de cigarros eletrônicos as concentrações pulmonares estimadas foram 160 e 220 mg / m^3 para PG e glicerol, respectivamente. O sintoma mais comum relatado por usuários de cigarros eletrônicos é boca e garganta secas, devido à propriedade de absorção de água do PG e glicerol [3]. Ambos os compostos podem pirolisar, levando à formação de compostos carbonílicos (aldeídos), que contribuem a potenciais riscos à saúde em usuários de cigarros eletrônicos [3].

Propilenoglicol (PG) [3]

O PG é bem absorvido por via oral e também pode ser absorvido pela pele ou membranas mucosas de preparações tópicas. Após a absorção, os rins eliminam 45% do PG, e o fígado metaboliza o restante para ácido láctico, ácido pirúvico ou acetona. Assim, os pacientes com insuficiência hepática e / ou renal são geralmente considerados com maior risco de desenvolver toxicidade após altas doses orais ou administração intravenosa de PG. A meia-vida de eliminação do PG é dependente da dose; com doses de 3 ou 4,5g/m^2 (mais de 4 horas), a meia-vida terminal é de aproximadamente 1,8h. No entanto, a uma dose de 7,5g/m^2 ao longo de 4 horas, a meia-vida aumentou para aproximadamente 3,1h, sugerindo saturação na eliminação em doses acima de 5g/m^2. A exposição mais longa, por 120 minutos, altera as células caliciformes e induz a alterações visíveis nas células epiteliais ciliadas. Resultados da exposição de cães por 15 minutos de inalação de aerossol com PG (10 ou 20%) demonstram associação dose resposta de efeitos hemodinâmicos e de hemólise. Uma dose de 5g/kg/dia foi associada com aumento da produção urinária e diminuição do consumo de água, sugestivo de efeitos adversos na função renal [3].

Para a questão dos efeitos potenciais do PG para a saúde no contexto do uso de cigarro eletrônico são as concentrações e doses reais inaladas durante uma tragada. As exposições para PG em uma aspiração (Puff) de 50 a 70 mL seria de 430 a 603 mg/m^3, observando que as concentrações de exposição foram

Parecer USP- OS 01/2022-PARTE II GGTAB (Toxicidade) (2782239) SEI 25351.911221/2019-74 / pg. 3559

maiores do que os pontos de partida para irritação das vias aéreas com base em um estudo em humanos (propilenoglicol, concentração média de 309 mg/m^3), nos quais apesar da ausência de efeitos na função pulmonar, foram observados irritação nos olhos e garganta [3].

Glicerol

Glicerol (também conhecido como glicerina) é um líquido oleoso e higroscópico com um gosto quente e doce. Embora o glicerol possa ser derivado naturalmente de gorduras e óleos ("glicerina vegetal"), o glicerol sintético é produzido de produtos petroquímicos. O glicerol é usado em produtos alimentícios, suplementos nutricionais, produtos farmacêuticos, produtos de higiene pessoal e produtos de higiene bucal. A maioria dos líquidos usados em DEFs (e-cigarros) contêm uma mistura de PG e glicerol. Normalmente, as misturas estão em algum lugar na faixa de 30-50 por cento de glicerol, com o equilíbrio com o PG. Entre a comunidade vaporizadora há uma percepção que é sustentada por estudos de toxicologia aguda, que PG é mais irritante para vias respiratórias do que o glicerol. A ingesta do glicerol em cada refeição a uma dose de 1,3 a 2,2g/kg/dia por 50 dias não evidência toxicidade ou efeitos adversos no sangue ou urina, o que definiu um nível de efeito adverso para o glicerol maior ou igual a 2,2 g/kg/dia. Após a administração oral em doses não especificadas pode haver eventos adversos como dor de cabeça leve, tontura, náusea, vômito, sede e diarreia [3].

O glicerol exógeno é rapidamente absorvido pelo estômago e intestino, com distribuição ocorrendo em todo o espaço extracelular. O caminho principal de biotransformação é via fosforilação mediada por glicerol quinase para α-glicerofosfato no fígado (80 a 90 por cento) e rins (10 a 20 por cento). O α-glicerofosfato é então transformado para formar glicose (gliconeogênese) e glicogênio por meio de vias metabólicas intermediárias. A maior parte da dose de glicerol administrado por via oral é metabolizada em cerca de 2,5h, com 7 a 14% eliminado inalterado na urina. No fígado, o glicerol administrado exogenamente pode sofrer lipogênese (combinando com ácidos graxos livres para formar triglicerídeos), e as gorduras podem ser distribuídas para os tecidos adiposos [3].

Parecer USP- OS 01/2022-PARTE II GGTAB (Toxicidade) (2782239) SEI 25351.911221/2019-74 / pg. 3560

Em relação à toxicidade aguda, os valores de dose letal 50% (DL50) oral de glicerol variaram de 2,53 a 58,4g/kg em ratos. A dose mais alta usada em um estudo foi de 24 g/kg, e mortes não foram relatadas. Os valores de DL50 oral relatados para o glicerol foram de 4,1 a superior a 38 g/kg em camundongos, 27g/kg em coelhos e 77,5g/kg em suínos (CIR, 2015). O valor dérmico LD50 de glicerol em ratos foi relatado ser maior que 21,9g/kg, e em coelhos, maior que 18,7g/kg. O valor aproximado para o tempo de morte de 50% dos ratos (LT50) foi de 423 minutos para a exposição a aerossóis de glicerol a 11,0 mg/L. Os valores de LD50 intraperitoneal relatados de glicerol foram 4,42-10,1g/kg em ratos e 8,6-9,5g/kg em camundongos. Valores de LD50 de glicerol via subcutânea foi de 100mg/kg em ratos e 91-100mg/kg em camundongo [(3)].

Estudos de toxicidade de dose repetida, pois o glicerol tem sido usado extensivamente como um veículo para a entrega de drogas em muitos estudos de toxicologia de drogas, quatro laboratórios estudaram o uso de glicerol e outros veículos para experimentos in vivo. Foi encontrado a mais alta dose na qual não há eventos adversos ou toxicidade (NOAEL) de 500 mg/kg para cobaias e 15g/kg para ratos durante 30 a 90 dias de administração oral. O glicerol administrado na dieta de ratos por 2 anos a 5% e 10% da dieta não verificou efeitos toxicológicos ou patológicos, embora o consumo de alimentos tenha aumentado em homens. O glicerol não diluído causa uma variedade de efeitos relacionados a irritantes, incluindo hemorragia petequial e erosões no intestino delgado dependentes da dose. Em vários experimentos de alimentação de curto prazo, glicerol a 20% administrado na dieta por 4 semanas não produziu efeitos adversos, embora houve aumento no peso dos rins e aumento das enzimas hepáticas em mais da metade dos animais. Em outro estudo de curto prazo, a calcificação nos túbulos renais entre o córtex e medula foi observada em ratos administrados com 3,3g/kg/dia de glicerol na água potável por 6 meses. A dosagem oral de 3 dias de glicerol em cães de raça mista estabeleceu um NOAEL de 950 mg/kg/dia. Na dose mais alta de 3,8g/kg/dia, a mucosa do estômago estava severamente hiperêmica com hemorragias petequeais. Outro estudo de alimentação de longo prazo em cães usando 35% de glicerol na dieta encontrou perda de peso após 36 semanas. A perda de peso continuou após a

Parecer USP- OS 01/2022-PARTE II GGTAB (Toxicidade) (2782239) SEI 25351.911221/2019-74 / pg. 3561

redução do glicerol em 50 a 80% para o restante de um estudo de cinquenta semanas [3].

A inalação em animais de glicerol foi estudada expondo ratos por 6 horas por dia, 5 dias por semana durante 2 semanas para concentrações de 0, 1.000, 1.930 e 3.910 mg/m^3 de glicerol aerossolizado, sendo observada metaplasia escamosa da epiglote em volumes variando de 0, 33, 167 e 662 mg/L, e determinado um menor nível de valor de efeito adverso de irritação local no trato respiratório superior a 1.000 mg/m^3.

O NOAEL para toxicidade materna e teratogenicidade pode variar de 1.180 a 1.310 mg/kg/dia. Já na fertilidade masculina quando o glicerol é injetado nos testículos de ratos (50–200 µL e 862 mg/kg de peso corporal) e macacos (119 mg/kg de peso corporal) a espermatogênese é suprimida [3].

Um bioensaio crônico em ratos, com glicerol administrado em concentrações em até 20% por 1 ano ou até 10 g/kg por 2 anos, falhou em aumentar a incidência de tumor. Assim, há evidências substanciais indicando que o glicerol em si não é mutagênico. Porém, quando queimado, o glicerol pode formar produtos de decomposição térmica, que também devem ter sua genotoxicidade avaliada [3].

E-líquidos

Até o momento, a maioria dos estudos in vitro tem se concentrado na investigação da toxicidade respiratória e na avaliação de quais componentes em e-cigarros influenciam os efeitos tóxicos. O teste de 36 amostras de E-líquido contendo vários aromas e nicotina em concentrações de diferentes marcas em células-tronco de embriões humanos, células-tronco neurais de camundongo e em fibroblastos de pulmão humano demonstrou que nem todas as amostras tinham efeitos deletérios sobre os três tipos de células, e a nicotina não contribui para a citotoxicidade. O aroma de canela ceilão foi o único E-líquido que produziu forte efeitos citotóxicos em todos os três tipos de células. Para verificar se a canela aromatizante tem quaisquer efeitos adversos, foram separados 10 e-líquidos com sabor de canela de várias marcas concluindo de fato que os aromas de canela estão ligados à citotoxicidade. Dois tipos de monócitos humanos foram

Parecer USP- OS 01/2022-PARTE II GGTAB (Toxicidade) (2782239) SEI 25351.911221/2019-74 / pg. 3562

usados para estudar a imunotoxicidade e efeitos de produtos químicos aromatizantes (diacetil, cinamaldeído, acetoína, pentanodiona, o-vanilina, maltol e cumarina) em E-líquidos com sabor sem nicotina, concluindo que a maioria dos produtos químicos aromatizantes testados aumentaram significativamente a liberação de citocinas pró-inflamatórias pelos monócitos. Entre aqueles detectados, cinamaldeído, vanilina e pentanodiona foram os mais tóxicos. Eles também verificaram que misturar vários sabores de e-líquido causou a maior citotoxicidade. A exposição de células primárias do epitélio traqueobrônquico humano para e-líquido com sabor de tabaco, com ou sem nicotina, descobriu que os e-líquidos sem nicotina promoveram níveis pró-inflamatórios, enquanto o e-líquido com nicotina amplifica os efeitos. Eles não diferenciaram os efeitos do aromatizante e da nicotina, por isso não está claro se o aromatizante também estava envolvido na indução desse resultado adverso. Outro grupo de investigadores usou uma mistura de laboratório de e-líquido, propilenoglicol puro e glicerol com ou sem 2% de nicotina misturada com dois aromas diferentes para especificar quais componentes têm efeitos adversos nas células epiteliais brônquicas humanas normais, sendo observado que a nicotina sozinha não poderia induzir citotoxicidade, e que a citotoxicidade só ocorreu na presença dos aromas. Foram testados os efeitos de 13 diferentes e-líquidos com sabor em célula epitelial do pulmão humano usando uma faixa de dosagem biologicamente relativa, e observou-se uma diminuição dependente da dose da viabilidade celular. Além disso, identificou-se que alguns aromas (pudim de banana, cola, doces quentes de canela, e mentol tabaco) provocaram efeitos mais prejudiciais do que outros aromas. Posteriormente, outro estudo do mesmo grupo relatou que a concentração de cinamaldeído e vanilina, mas não a triacetina, foi correlacionada com a toxicidade. Além disso, na concentração de 10% v/v o e-líquido (PG/VG sozinho) também pode causar citotoxicidade. Um estudo recente expôs células epiteliais brônquicas humanas (BEAS-2B) a diferentes concentrações de 8 aromatizantes e-líquido (Cool Mint, Creme Brulee, Manga, Frutas Medley, Virginia Tobacco, Cool Pepino, Mentol Clássico e Tabaco Clássico), encontrando que as curvas de concentração-resposta para e-líquidos foram notavelmente semelhante entre os 8 aromas e todos eram citotóxicos em uma diluição de 1:10 (10%). O mesmo grupo também fez outro estudo para detectar citotoxicidade de 20 E-líquidos populares, encontrando que a

Parecer USP- OS 01/2022-PARTE II GGTAB (Toxicidade) (2782239) SEI 25351.911221/2019-74 / pg. 3563

concentração total de aromatizante foi maior do que a concentração de nicotina em 19 testados e-líquidos. A uma concentração de 1% v/v, 16 e-líquidos induziram citotoxicidade em células-tronco neurais de camundongo (mNSC). Embora muitos estudos existentes sugerem que os E-líquidos causam citotoxicidade, correlações entre qual dos ingredientes (nicotina, aromatizantes e solventes) em e-líquidos foi responsável pelo efeito adverso precisam ser consistentes. Claramente, a toxicidade causada por e-líquidos depende de muitos fatores, incluindo a doses expostas, duração da exposição, os tipos de células expostas ou a composição de E-líquidos [(1)].

Em fígados de ratos adultos e rins após injeção intraperitoneal com E-líquidos diariamente por 4 semanas; tanto o fígado quanto o rim apresentaram lesões por estresse de oxidação, infiltração de células inflamatórias, morte celular hepática, e a maioria das células com redução nuclear estava localizada nos dutos coletores renais. Também foi detectado efeitos em testículos de ratos por via intraperitoneal durante a administração de 4 semanas, mostrando que o e-líquido induziu mudanças histopatológicas e distúrbios moleculares na esteroidogênese [(1)].

Ratos tratados com ovalbumina (OVA) para induzir hiperresponsividade das vias aéreas (AHR), tiveram administração intra-traqueal de E-líquidos duas vezes por semana durante 10 semanas, que resultou no aumento da infiltração de células inflamatórias como eosinófilos nas vias aéreas, assim agravando ainda mais a inflamação asmática das vias aéreas (AI) causada pela OVA, e estimulando a produção de citocinas inflamatórias. Isso sugere que os e-líquidos podem exacerbar o sintoma de asma induzida por alergia[(1)].

A avaliação de toxicidade in vitro pode ser estruturada em três etapas, em que a primeira etapa é executar a triagem de toxicidade de alto rendimento de e-líquidos aplicando células primárias fisiologicamente relevantes usando condições tradicionais de cultura, principalmente para detectar a viabilidade celular. A segunda etapa é avaliar os mecanismos relacionados à toxicidade de e-líquidos tóxicos selecionados, principalmente para detectar os mecanismos

Parecer USP- OS 01/2022-PARTE II GGTAB (Toxicidade) (2782239) SEI 25351.911221/2019-74 / pg. 3564

fisiopatológicos associados à exposição ao e-líquido, também usando o sistema de cultura de células submersas. A terceira etapa é usar o sistema de cultura de células, que permite que as células sejam expostas ao aerossol de cigarro eletrônico que imita as condições reais de “vaporização”. Foi testado a mistura de propilenoglicol e glicerol com ou sem nicotina, bem como duas misturas de sabores diferentes para ilustrar a adequação da estrutura para avaliar e-líquidos e seus aerossóis. As duas primeiras etapas da estrutura foram aplicadas usando células epiteliais brônquicas humanas normais que foram incubadas diretamente com meio de cultura contendo várias concentrações das misturas testadas. A citotoxicidade foi observada quando as misturas de teste estavam em concentrações superiores a 2% na avaliação da primeira etapa, então ensaios adicionais de toxicidade envolvendo distribuição do ciclo celular, saúde mitocondrial, ativação transcricional e estresse oxidativo foram detectados na avaliação da segunda etapa. Seus dados sugeriram que a morte celular dependente de apoptose ocorreu em células epiteliais brônquicas humanas normais (NHBE) após incubação com 4% da mistura de propilenoglicol e glicerol com nicotina, e a ocorrência de apoptose foi associada aos indicadores mencionados. A terceira etapa foi conduzida usando um sistema de cultura epitelial brônquica organotípica humana 3D exposto diretamente a todos os aerossóis das misturas testadas, sugerindo que a toxicidade poderia estar associada ao propilenoglicol e à mistura de glicerol com ou sem exposição ao aerossol de nicotina [(1)].

Dados precisos e de alta qualidade sobre o conteúdo líquido e as emissões de aerossóis de sistemas de entrega eletrônica de nicotina (ENDS, por exemplo, e-cigarros) são cruciais para abordar potenciais problemas de saúde, pois estes dispositivos evoluem e amadurecem. Os metais são uma classe importante de constituintes de ENDS que merecem atenção pois têm várias implicações para a saúde. Amostragem, manuseio e captura de aerossóis adequados materiais são essenciais para gerar dados de metal quantitativos precisos e para reduzir a probabilidade de resultados imprecisos provenientes de recipientes de coleta inadequados e materiais que contribuem a altos níveis de fundo. Métodos publicados que atendem a esses critérios foram aplicados às análises de cromo, níquel, cobre, zinco, cádmio, estanho e chumbo em líquido e aerossol de

Parecer USP- OS 01/2022-PARTE II GGTAB (Toxicidade) (2782239) SEI 25351.911221/2019-74 / pg. 3565

menta/mentol e sabores de tabaco de dispositivos baseados em cápsulas atualmente populares de três fabricantes. Concentrações de metais de pods que não foram usados para gerar aerossol variou abaixo do menor nível reportável para 0,164 µg/g para Cr, 61,3 µg/g para Ni, 927 µg/g para Cu, 14,9 µg/g para Zn, 58,2 µg/g par Sn e 2,56 µg/g para Pb. O cádmio foi incluído em nosso painel de analito e não estava presente acima de limites de detecção em líquido ou aerossol. As concentrações de metal em aerossol (usando um sopro de 55 mL) variaram abaixo do nível reportável mais baixo para 29,9 ng/10 puffs para Cr, 373 ng/10 puffs para Ni, 209 ng/10 puffs para Cu, 4.580 ng/10 puffs para Zn, 127 ng/10 puffs para Sn e 463 ng/10 puffs para Pb. Nossos resultados mostraram alguma entrega de metal de todos os produtos examinados e níveis de metal altamente variáveis entre fabricante, marca e embalagem[16].

O líquido aerossolizado (e-líquido) de cigarros eletrônicos pode ser tóxico. Além do solvente (propileno glicol, glicerina vegetal) e nicotina, pouco se sabe sobre a composição líquida Formaldeído, um carcinógeno e fonte de dermatite de contato, foi relatado no vaporizado e-líquido, mas nenhum estudo avaliou o e-líquido real. O objetivo do estudo foi avaliar os produtos e-líquidos quanto à presença de formaldeído. Dezesseis produtos e-líquidos foram adquiridos e analisados quanto à liberação de formaldeído usando o método de detecção de ácido cromotrópico. Dos 16 e-líquidos adquiridos, 4 (25%) foram positivos para a presença de formaldeído; 2 eram aromatizados e 2 não aromatizados. Todos os e-líquidos positivos estavam em cápsulas ou eletrônicos descartáveis dispositivos de cigarro e 2 foram comprados em lojas locais de vape. O teor médio de nicotina nos e-líquidos positivos foi de 3,85% contra 4,03% nos e-líquidos negativos. Os produtos e-líquidos contêm produtos químicos tóxicos não declarados nos rótulos dos produtos, sendo mostrado neste estudo com 25,0% de e-líquidos contendo formaldeído. Todos os e-líquidos positivos foram dentro de cápsulas ou dispositivos descartáveis[17].

Neste estudo, as 60 substâncias aromatizantes identificadas em 129 E-líquidos disponíveis no mercado belga foram avaliados quanto ao seu potencial genotóxico. Identificamos 5 substâncias aromatizantes de preocupação genotóxica (ou seja, estragol, safrol, 2,5-dimetil-4-hidroxil- 3(2H)-furanona,

Parecer USP- OS 01/2022-PARTE II GGTAB (Toxicidade) (2782239) SEI 25351.911221/2019-74 / pg. 3566

furilmetilcetona e trans-hexenal). Por outro lado, uma preocupação genotóxica para 33 dos 60 compostos aromatizantes sinalizados com um alerta genotóxico poderiam ser excluídos. No entanto, para as outras 22 substâncias aromatizantes, não há dados in vitro nem in vivo que estavam disponíveis para o endpoint genotóxico. Para 4 das últimas substâncias i.e. 2,3-butanodiona, 2,3-pentanodiona, isoledeno e β-felandreno, os testes in vitro realizados indicam mutagenicidade e/ou indução de danos cromossômicos. No geral, esses resultados claramente aumentam a preocupação com o uso de cigarros eletrônicos e defendem mais pesquisas para avaliar a segurança dos ingredientes aromatizantes para os quais atualmente faltam dados de genotoxicidade. Enquanto isso, a partir da perspectiva do princípio da precaução, esses compostos devem ser restritos até que mais informações estejam disponíveis[18].

Sistemas eletrônicos de entrega de nicotina (ENDS), em virtude de sua construção altamente projetada (plásticos, vidro, e-líquidos), pode conter uma série de produtos químicos emergentes de preocupação (ECCs), incluindo ftalatos, compostos fenólicos compostos e retardadores de chama. Conhecimento atual sobre a segurança de ENDS pode subestimar os riscos de saúde de ECCs. Neste estudo, examinamos os tipos e níveis desses três grupos de produtos químicos nos componentes e partes de dispositivos ENDS, incluindo líquidos de recarga, tanques/cartuchos, atomizadores, gotejamento pontas/bocais e materiais de vedação. Nossos resultados sugerem que os ftalatos foram os produtos químicos mais prevalentes em todas as amostras testadas, seguido por parabenos e retardadores de chama organofosforados (OPFRs). Particularmente, todos os produtos químicos medidos tiveram taxas de detecção significativamente mais altas em cartuchos/tanques, pontas de gotejamento/bocais e materiais de vedação em contraste com e-líquidos e amostras de bobina. Entre todos esses três tipos de componentes ENDS, os ftalatos geralmente tinham as maiores concentrações (0,279−3790 ng/unidade) nas amostras de ponta de gotejamento/bocal, seguido pelos materiais de vedação (0,380−508,8 ng/unidade) e amostras do tanque/cartucho vazio (até 761,7 ng/unidade). Para parabenos, as maiores concentrações foram observadas em amostras de ponta de gotejamento/bocal (1,152−130,1

Parecer USP- OS 01/2022-PARTE II GGTAB (Toxicidade) (2782239) SEI 25351.911221/2019-74 / pg. 3567

ng/unidade), seguido pelos materiais de vedação (0,220−30,08 ng/unidade) e as amostras do tanque/cartucho (1,794−34,24 ng/unidade). Para OPFR, tris(1,3-dicloro-2-propil) fosfato apresentou as maiores concentrações (39,40−774,1 ng/unidade) em todas as amostras de componentes. Altas concentrações (20,25−260,4 ng/unidade) também foram observadas para vários OPFRs em materiais de vedação e amostras de ponta de gotejamento/bocal[19].

Questão 2

Qual a toxicidade das substâncias emitidas por estes diversos refis?

Método de se estudar a exposição ao extrato de aerossol de cigarro eletrônico (ECE) é semelhante à exposição ao extrato da fumaça do cigarro (CSE), que é se extrair o aerossol ou fumaça para um meio de cultura ou outras soluções, expondo as células ou animais a essas soluções [1].

Avaliou-se a exposição de fibroblastos murinos a 21 e-líquidos usando o mesmo dispositivo de e-cigarro para produção de aerossol, e a conclusão foi que apenas ECE com aroma de café apresentaram efeitos citotóxicos. A comparação direta com CSE sugeriu que os cigarros eletrônicos podem ser menos prejudiciais do que os cigarros de tabaco. Posteriormente, neutrófilos humanos foram expostos a várias concentrações de ECE ou CSE sugerindo que diferentes marcas de cigarros eletrônicos com e sem liberação de metaloproteinase-9 de matriz induzida por nicotina (MMP-9) e ligante 8 de liberação de quimiocina C-X-C (CXCL8) desencadeiam efeitos pró-inflamatórios. Quando comparado com cigarros de tabaco, descobriu-se que a liberação de MMP-9 e CXCL8 causada por diferentes marcas de cigarros eletrônicos eram frequentemente semelhantes ou além da resposta do CSE. O tratamento de células do miocárdio com ECE gerado a partir de 20 diferentes amostras de E-líquidos com vários níveis de nicotina mostrou que 4 de 20 ECEs eram citotóxicos, e enquanto a sobrevivência celular não foi associada aos níveis de nicotina do E-líquido, estava associada a substâncias usadas nos aromatizantes. Da mesma forma, outros autores

Parecer USP- OS 01/2022-PARTE II GGTAB (Toxicidade) (2782239) SEI 25351.911221/2019-74 / pg. 3568

também relataram que os aromas nos cigarros eletrônicos têm mais efeitos adversos do que a nicotina incluída, como por exemplo na investigação de linhagens celulares de vias aéreas para investigar quais componentes nos cigarros eletrônicos induzem citotoxicidade comparando ECE e CSE, onde foi descoberto que ECE induziu citotoxicidade perceptível não correlacionada com o teor de nicotina ou solventes, ao invés vários aromas (sabor morango, sabor cereja e sabor de tabaco) apresentaram citotoxicidade com variações entre diferentes marcas e linhas de células. A própria nicotina em E-cigarettes quase não teve influência na viabilidade celular, pró-inflamatória de liberação de citocinas, e na integridade de barreira sanguínea alveolar, mas sim os aromas emitidos nos cigarros eletrônicos. Embora as publicações discutidas sugerem que os aromas em E-líquidos podem estar fortemente relacionados à toxicidade, os produtos químicos aromatizantes muitas vezes não são rotulados nos produtos E-líquidos [(1)].

A identificação e quantificação de produtos químicos aromatizantes em 39 e-líquidos comerciais registrou a transformação de e-líquidos em aerossóis gerados em 3V e 5V, e os resultados indicaram que 12 produtos químicos aromatizantes dominantes, a saber cinamaldeído, mentol, álcool benzílico, vanilina, eugenol, p-anisaldeído, etil cinamato, maltol, etil maltol, triacetina, benzaldeído e mentona foram detectados em concentrações de 1mg/ml. Além disso, células A549 e fibroblastos humanos pulmonares foram expostos a 3V e 5V com a geração de extratos de aerossol de E-líquidos contendo um produto aromatizante dominante em sua concentração mais alta, identificada em 80% de propilenoglicol e 20% de água. Os resultados demonstraram que enquanto o controle de propilenoglicol foi citotóxico para ambos os tipos de células em 5V, os produtos de sabor dominante eram mais citotóxicos ainda, sendo que as amostras de 5V eram geralmente mais potentes do que as amostras de 3V para ambas as células [(1)].

Modelo in vitro do epitélio das vias aéreas comparando as respostas de estresse induzidas por CSE e ECE concluiu que enquanto ECE não induziu respostas de

Parecer USP- OS 01/2022-PARTE II GGTAB (Toxicidade) (2782239) SEI 25351.911221/2019-74 / pg. 3569

estresse celular, CSE levou a respostas dependentes da concentração indicativas de estresse oxidativo. Alguns pesquisadores relataram que certos produtos químicos tóxicos que não estavam presentes em e-líquidos foram encontrados em e-cigarro aerossol, e a exposição de células A549 com duas abordagens (E-líquido e aerossol) mostraram resultados muito semelhantes. Estudos de toxicidade padrão investigando o efeito do aerossol do cigarro eletrônico na função do surfactante pulmonar para refletir a toxicidade respiratória conclui que, enquanto a dose e os sabores do E-líquidos causam pequenas alterações na estrutura lateral do surfactante, os aerossóis do E-cigarro não afetam as propriedades interfaciais do surfactante. Em contraste, a fumaça do cigarro do tabaco interrompeu propriedades interfaciais do surfactante com um dependente da dose efeito. Tomados em conjunto, 70% dos estudos relata que os aerossóis dos DEFs podem induzir a toxicidade significativa [(1)].

A maioria dos estudos expôs células diretamente ao aerossol de cigarro eletrônico usando o sistema de interface ar-líquido (ALI), excetuando-se quando células epiteliais são expostas pelo método de cultura submersa. Os resultados demonstram que tanto o aroma quanto a nicotina nos cigarros eletrônicos podem induzir citotoxicidade, enquanto os solventes por si só não exibem nenhum efeito tóxico. Também sugerem que o aerossol do cigarro eletrônico é menos tóxico do que a exposição à fumaça do cigarro. Há observação de que o uso do E-cigarette leva a aumento da secreção de IL-6, dependente da dose, em células epiteliais das vias aéreas brônquicas humanas, o que sugere que a exposição ao cigarro eletrônico pode desencadear uma resposta inflamatória. Outros estudos que realizaram uma análise de toxicidade em e-cigarros expondo células epiteliais brônquicas humanas normais (NHBE) ou células epiteliais brônquicas humanas (BEAS-2B) a aerossol de cigarro eletrônico relataram resultados semelhantes, onde apesar de não haver citotoxicidade significativa, há indução e aumento da secreção de alguns mediadores pró-inflamatórios. No entanto, a comparação entre a exposição ao extrato de aerossol de cigarro eletrônico (ECE) e a exposição direta ao aerossol do cigarro eletrônico definiu que ambos os

Parecer USP- OS 01/2022-PARTE II GGTAB (Toxicidade) (2782239) SEI 25351.911221/2019-74 / pg. 3570

métodos de exposição podem induzir a morte celular significativa em células epiteliais humanas. Além disso, o tratamento da célula epitelial brônquica humana (H292) com aerossol de cigarro eletrônico observou que, embora a exposição ao cigarro eletrônico não afetasse a viabilidade celular ou os indicadores pró-inflamatórios, este diminui significativamente a atividade metabólica em comparação com o controle de ar. Foi descoberto que o aerossol do cigarro eletrônico, o propilenoglicol puro e o glicerol resultaram em efeitos tóxicos, enquanto a nicotina real no cigarro eletrônico não afetou a viabilidade celular das NHBE. Da mesma forma, relatou-se que o aerossol de E-cigarette com e sem nicotina era citotóxico para as linhas de células epiteliais e poderia induzir a quebra da fita de DNA. Apesar de haver informação disponível de que a citotoxicidade, estresse oxidativo, níveis de indicadores pró-inflamatórios e modificações transcriptômicas induzidas pelo aerossol do cigarro eletrônico podem ser menores do que os efeitos induzidos pelos cigarros de tabaco, 90% dos estudos relatam que o aerossol de E-cigarette pode induzir a efeitos adversos tóxicos [(1)].

Estudo “in vivo” expôs camundongos a aerossóis de cigarros eletrônicos via inalação de corpo inteiro por 5h/dia por 3 dias, verificando que os e-cigarros de fato induziram o aumento de citocinas pró-inflamatórias no fluido de lavagem broncoalveolar (BALF) e níveis reduzidos de glutationa no pulmão, que são críticos para manter o equilíbrio redox celular. Camundongos adultos foram expostos ao aerossol de cigarro eletrônico via inalação de corpo inteiro por 1,5 h cada vez, duas vezes / dia por 2 semanas, e após a exposição final, foram infectados por 1 h com S. pneumoniae, o que levou a significativo prejuízo a atividade de depuração bacteriana pulmonar em comparação com ratos de controle expostos ao ar [(1)].

Firmando o conceito de ação pró inflamatória dos aerossóis de DEFs, há evidência de que em ratos expostos a aerossol de cigarro eletrônico via inalação pelo nariz por 1 h / dia por 4 semanas há aumento nas vias aéreas e sistêmica de marcadores inflamatórios. Estudo usando ratos neonatais para

Parecer USP- OS 01/2022-PARTE II GGTAB (Toxicidade) (2782239) SEI 25351.911221/2019-74 / pg. 3571

investigar os efeitos da exposição a aerossóis de cigarros eletrônicos no início da vida, em que filhotes de camundongos foram mantidos com suas mães durante exposição a aerossol por inalação de corpo inteiro, cujo resultado apontou que nos primeiros 10 dias de exposição os filhotes pesavam menos e tiveram crescimento pulmonar moderadamente prejudicado em comparação com controles que foram expostos ao ar ambiente [1].

Além da toxicidade em seu local primário de exposição os aerossóis de cigarros eletrônicos também podem induzir toxicidade em outros sistemas como em ratas grávidas expostas a aerossol de cigarro eletrônico 3 h / dia, 5 dias / semana por quase todo o período gestacional e durante a lactação para examinar os efeitos dos cigarros eletrônicos no desenvolvimento do sistema nervoso central. O resultado revelou que os e-cigarros induzem mudanças na expressão do gene associado com efeitos adversos neurobiológicos e resultados neurocomportamentais semelhantes aos associados à exposição precoce a cigarros de tabaco. Consistente com esses resultados, outro estudo também demonstrou que a exposição aos aerossóis de cigarros eletrônicos com e sem nicotina foram um risco potencial para o desenvolvimento do sistema nervoso central. Outro grupo de pesquisa usou o modelo de peixe-zebra para investigar o desenvolvimento cardíaco durante exposição ao cigarro eletrônico, então, embriões de peixe-zebra foram continuamente expostos por 3 dias em água contendo doses variáveis de ECE ou CSE em concentrações de nicotina comparáveis, levando a efeitos de desenvolvimento dependentes da dose com grave malformação cardíaca, edema pericárdico e redução da função cardíaca. Outro estudo interessante foi realizado usando um modelo de *Xenopus laevis* in vivo para investigar os efeitos da exposição ao cigarro eletrônico no desenvolvimento de embriões, descobrindo que a exposição de embriões à ECE resultou em fissuras faciais medianas e hipoplasia da face média [1].

Estudos in vivo abordaram a questão de qual componentes específicos foram os principais responsáveis pela toxicidade: solventes, nicotina ou

Parecer USP- OS 01/2022-PARTE II GGTAB (Toxicidade) (2782239) SEI 25351.911221/2019-74 / pg. 3572

aromatizantes. Um estudo tratou ratos adolescentes por 90 dias com 4 variações de constituintes (propilenoglicol e glicerol sozinho, propilenoglicol e glicerol com 2% de nicotina, propilenoglicol e glicerol com 2% de nicotina e aromatizante, ou um cigarro eletrônico comercial contendo 2% de nicotina por via nasal apenas por inalação). Seus resultados mostraram uma resposta inflamatória pulmonar positiva em todos os grupos de tratamento em altas doses, sendo que os grupos expostos a propilenoglicol e glicerol isoladamente tiveram os maiores efeitos pulmonares, e menor atenuação nos pesos corporais, enquanto diminuições maiores foram observadas nos outros grupos, o que mostra que os solventes usados em E-líquidos tem um impacto deletério quando inalado. Outro estudo usou um modelo de nematóide para detectar efeitos fisiológicos dos aerossóis originais E-líquido e E-cigarro, usando vários aromas com e sem nicotina e propilenoglicol, concluindo que o aromatizante não afeta significativamente os resultados e que tanto a nicotina quanto o solvente propilenoglicol foram os principais elementos causadores dos efeitos adversos. No entanto, há relatos de que a nicotina não é a principal fator na indução de defeitos craniofaciais, mas pode exacerbar os efeitos estimulados por outros componentes inalados do E-líquido [(1)].

Outros aspectos que influenciam a toxicidade dos aerossóis produzidos pelos DEFs envolvem as substâncias geradas [aldeídos, hidrocarbonetos aromáticos policíclicos (PAHs), metais, nitrosaminas específicas do tabaco (TSNAs) e compostos orgânicos voláteis (VOCs)], o pH, o tamanho das partículas, espécies que reagem ao oxigênio (ROS), dano ao DNA e alterações epigenéticas:

A fumaça do tabaco é um aerossol complexo que inclui gotículas de líquido condensado (as partículas fração ou alcatrão) suspenso em uma mistura de compostos voláteis e semivoláteis e gases em combustão (fração de gás). A fase gasosa da fumaça do cigarro inclui nitrogênio (N2), oxigênio (O2), dióxido de carbono (CO_2), CO, acetaldeído, metano, cianeto de hidrogênio

Parecer USP- OS 01/2022-PARTE II GGTAB (Toxicidade) (2782239) SEI 25351.911221/2019-74 / pg. 3573

(HCN), ácido nítrico, acetona, acroleína, amônia, metanol, sulfeto de hidrogênio (H2S), hidrocarbonetos, nitrosaminas em fase gasosa e compostos carbonílicos. Os constituintes na fase particulada incluem ácidos carboxílicos, fenóis, água, nicotina, terpenóides, nitrosaminas específicas do tabaco (TSNAs), hidrocarbonetos aromáticos policíclicos (PAHs), e catecóis. Estudos demonstram que o aerossol gerado a partir de cigarros eletrônicos também contém muitos desses mesmos compostos tóxicos e distribuição variável do tamanho de partículas (PM) não muito diferente do cigarro convencional, apesar de estarem presentes provavelmente em quantidades menores [20].

Além disso, sabe-se que o pH do aerossol resultante irá determinar a fração da nicotina total que está biologicamente disponível na forma não protonada. O pH dos aerossóis do cigarro eletrônico varia de 4,85 a 9,6, enquanto o pH da fumaça de tabacos curados em chamas encontrados na maioria dos cigarros é ácido (pH 5,5 a 6,0). Aerossóis de cigarro eletrônico que são mais alcalinos (pH 6,5 ou superior) resultam na nicotina existindo principalmente na forma de base livre (não protonada) que atravessa a membrana celular para uma absorção mais rápida. Então, o efeito de longo prazo da exposição a aerossóis de cigarros eletrônicos com pH alto sugere que os usuários obterão sua ingestão diária de nicotina mais rápida do que fumantes de tabaco, levando assim à redução da frequência de vaporização e exposição a aerossóis [20].

As partículas (PM) podem ser classificadas de acordo com seu tamanho: PM10: partículas grossas com menos de 10 min de diâmetro; PM2.5: partículas finas com menos de 2,5 m; e PM0.1: partículas ultrafinas (UFPs) menores que 100 nm. Destas partículas, as PM0.1 tem o potencial de causar danos significativos, pois as partículas deste tamanho podem escapar da ação bronco-mucociliar e eliminação por macrófagos alveolares. Essas partículas também penetram profundamente no trato respiratório (ou seja, o alvéolo) onde podem ser absorvidas pela corrente sanguínea. Fumar um

Parecer USP- OS 01/2022-PARTE II GGTAB (Toxicidade) (2782239) SEI 25351.911221/2019-74 / pg. 3574

cigarro expõe o trato respiratório humano entre 10.000 e 40.000 μg PM (10^{12} partículas por cigarro) com um diâmetro médio <1 μm. Alguns estudos afirmam que esses aerossóis contêm altos níveis de UFP, atingindo valores de mais de $2x10^5$ partículas/cm^3. A maioria dos aerossóis de cigarros eletrônicos é composta de material volátil, provavelmente PG e/ou VG, sendo que o tamanho e o nível de partículas nos vapores do cigarro eletrônico têm uma distribuição de tamanho de partículas UFPs e de partículas submicrônicas (96-175 nm), com potência e resistência da bobina afetando muito a contagem e a distribuição de massa das partículas. Isso difere em comparação com o de um cigarro de combustão típico, pois a geração de partículas em aerossóis de cigarros eletrônicos é menor do que aquelas encontradas na fumaça de cigarros combustíveis. Isso pode ser preocupante, pois as UFPs podem depositar profundamente no pulmão e a exposição a longo prazo à UFPs está associada a doenças inflamatórias crônicas, como DPOC. Um estudo de dosimetria estimou que uma média de $6,25x10^{10}$ partículas são depositadas na árvore pulmonar após uma única tragada de um cigarro eletrônico, com as maiores densidades de deposição encontradas nos brônquios lobares. Os efeitos das partículas encontradas nos aerossóis do cigarro eletrônico na função pulmonar permanecem desconhecidos embora PM e UFP já estejam associadas a câncer, doença cardiovascular, doenças respiratórias e modificações epigenéticas, incluindo alterações na expressão de RNAs, que podem levar à desregulação na expressão de genes[20].

Formaldeído, acetaldeído e acroleína são três aldeídos tóxicos de baixo peso molecular presentes na fumaça do cigarro (700-800 g/cigarro na fumaça convencional), bem como aerossóis de cigarro eletrônico (8,2 a 40,4 μg /10 puffs). Enquanto a concentração de aldeídos em aerossóis de cigarros eletrônicos depende da tensão da bateria e a temperatura da bobina de aquecimento, a quantidade destas é variável entre dispositivos. No entanto, estudos sugerem que o nível de aldeídos em aerossóis de cigarros eletrônicos pode se aproximar daqueles de cigarros tradicionais se o

Parecer USP- OS 01/2022-PARTE II GGTAB (Toxicidade) (2782239) SEI 25351.911221/2019-74 / pg. 3575

dispositivo de cigarro eletrônico for usado em configurações de potência mais altas (ou seja, 5,0 V e mais) ou durante condições secas de puff, nas quais puff ocorre quando o atomizador aquece, mas não tem e-líquido suficiente para vaporizar. Neste caso, os níveis de aldeídos podem aumentar até 344,6μg para formaldeído e 206,3 μg para acetaldeído. Além disso, há produção de carbonilas da decomposição térmica do polietileno glicol 400 (PEG 400) e de triglicérides de cadeia média (MCT). Também quando aquecido a 230ºC, PEG 400 produziram formaldeído e acetaldeído, dois compostos cancerígenos, em níveis que ultrapassaram aqueles produzidos pelo PG. PEG 400 e PG produziram até 1,12% do limite de exposição diário/ inalação, quase a mesma exposição que fumar um cigarro, sendo com MCT e VG também foi produzido níveis baixos de aldeídos (aproximadamente 33 vezes menos que o PEG 400) [20].

Foi observado que ao aumentar a voltagem aplicada a um dispositivo de bobina única de 3,3 V para 4,8 V triplica-se as taxas de emissão de aldeído total de 53 para 165 μg / puff, e ao reutilizar o dispositivo várias vezes aumenta-se os aldeídos em mais de 60%. A hidroxiacetona foi identificada em aerossóis DEFs em concentrações que variam de ~ 100 a ~ 10.000 μg / mL a 5 V, mas não a 3 V. À medida que a voltagem aumenta de 2,2 para 5,7 V, o benzeno aumenta 11 vezes e o tolueno dobra nas emissões de DEFs. As condições de inalação a seco aumentaram as concentrações de formaldeído, acetaldeído e acroleína no aerossol de DEFs em 30 a 250 vezes, níveis potencialmente mais altos do que um cigarro convencional. A evidência disponível parece sugerir que a manutenção de condições de operação ideais (por exemplo, saturação adequada do pavio e evitar o aquecimento excessivo da bobina) está associada a níveis mais baixos de carbonilas. A localização, orientação e resistência da bobina também podem afetar a produção de carbonil [2].

Numerosos estudos avaliaram a relação entre a energia fornecida ao elemento de aquecimento do atomizador e as concentrações de carbonil do aerossol. Há relatos de níveis de carbonil de 1,20 μg/mg de E-líquido consumidos quando um DEF foi operado a uma potência de 10 watts (W) e 4,43 μg/mg de E-líquido com

Parecer USP- OS 01/2022-PARTE II GGTAB (Toxicidade) (2782239) SEI 25351.911221/2019-74 / pg. 3576

a potência de 15 W; ou que as concentrações de carbonil no aerossol foram maiores quando o DEF foi operado a 30 W do que a 18 W. O propionaldeído, acetaldeído, acroleína, glicoaldeído e hidroxiacetona estavam abaixo dos limites de detecção em 11, 13 e 17 W, mas todas as carbonilas estavam acima do limite de quantificação em 24 W. Em DEF específico recomendado para uso em 15–60 W, detectou-se carbonilas em níveis elevados em 50 W (4400 µg/15 puffs) e ainda mais alto em 60 W (6200 µg / 15 puffs). Mesmo em potências baixas a simples variação de 4W para 6W permite identificar aumentos de carbonilas e VOCs no aerossol de DEFs, cujos componentes o distingue do componente do E-líquido. Outro estudo observou que o aumento da potência de DEFs de 11,7W para 16,6W aumentou muito as concentrações de aerossol de acetaldeído, acroleína, formaldeído, propionaldeído e butiraldeído. As concentrações de carbonil em aerossóis de DEFs estão correlacionadas com ambas as potências aplicadas por área de superfície da bobina e líquido consumido, por exemplo na observação de que a acroleína e o acetaldeído permaneceram abaixo do limite de detecção quando a potência aumentou de 55 W para 65 W em uma bobina de aquecimento sub-ohm (resistência <1 ohm), mas que esses tóxicos aumentaram quando a potência aumentou de 9 W para 11 W em uma bobina de aquecimento supra-ohm (resistência> 1 ohm). Também se descobriu que a temperatura do dispositivo aumenta com o aumento da potência e corresponde diretamente à produção de diidroxiacetona (DHA) e às concentrações de benzeno no aerossol. No geral, as descobertas sugerem que o aumento da potência está associado ao aumento da produção de carbonil [(2)].

Os PAHs são compostos orgânicos compostos por vários anéis aromáticos que contêm principalmente carbono e hidrogênio. Os PAHs são produzidos a partir da combustão incompleta de compostos orgânicos e, portanto, estão presentes na fumaça de incêndios florestais, madeira e cigarros. A exposição aos PAHs ativa o receptor aril hidrocarboneto (AhR) que induz a expressão de enzimas de metabolização xenobiótica (XMEs), os quais como o citocromo P4501A1 e 1B1 (CYP1A1 e CYP1B1, respectivamente) são importantes no metabolismo e depuração da maioria dos PAHs. Muitos PAHs são tóxicos e/ou cancerígenos. Por exemplo, o naftaleno é um dos PAHs mais abundantes (a taxa média de ingestão por inalação é 19 μg/dia) e é um tóxico respiratório, bem como um

Parecer USP- OS 01/2022-PARTE II GGTAB (Toxicidade) (2782239) SEI 25351.911221/2019-74 / pg. 3577

possível carcinógeno humano. Na fumaça do cigarro, mais de 500 PAHs são gerados, e as descobertas em modelos animais indicam que efeitos deletérios à saúde são mediados pelo AhR. Benzo [a] pireno (B [a] P) é outro PAH presente na fumaça do cigarro (<10 ng / cigarro) e é também um carcinógeno. O tipo e a quantidade de PAHs no aerossol do cigarro eletrônico é menor do que na fumaça do tabaco. Em um estudo, examinando a presença de 16 PAHs em diferentes aerossóis de cigarros eletrônicos, incluindo o benzo [a, e] pireno, naftaleno e criseno, verificou-se que os níveis desses PAHs foram 99,7% mais baixos no aerossol do cigarro eletrônico em comparação com a fumaça de cigarros. No geral, isso sugere que os cigarros eletrônicos podem representar menor risco do que o tabaco em relação à exposição aos PAHs, mas, apesar disso, a presença de alguns desses PAHs em aerossóis de cigarros eletrônicos também pode significar que a vaporização não é totalmente isenta de riscos. Detectou-se sistematicamente naftaleno e acenaftileno no aerossol de DEFs em baixas concentrações, e em aerossóis criados a partir de E-líquidos de baunilha, canela e manga, o cadaleno foi identificado no sabor da manga. As evidências disponíveis sugerem que as concentrações de PAH são baixas, o que é consistente com o conhecimento de que os PAHs são principalmente produtos da combustão e quando os DEFs operam a temperaturas mais baixas do que os produtos de tabaco queimados tendem a produzir menos PAHs nos aerossóis[2][20].

Os E-líquidos podem conter vestígios de muitos elementos inorgânicos e metais tóxicos, como sódio, bromo, ouro, escândio, ferro e cobalto, mas as concentrações são muito menores do que no cigarro convencional e, portanto, o risco associado às exposições poderia ser muito baixo. Mas, como em cigarros eletrônicos, as bobinas de aquecimento são geralmente feitas de nicrômio [combinação de níquel (Ni) e cromo (Cr)] e aço inoxidável, metais tóxicos de bobinas aquecidas podem ser encaminhados em aerossóis de vaporização, e esta é a razão pela qual Ni e Cr estão presentes em aerossóis de cigarros eletrônicos, mas não nos E-líquidos. Isso sugere que as emissões de Cr e Ni são em maiores concentrações do que na fumaça do tabaco cigarros. A análise da fumaça do cigarro mostrou que os níveis de emissão não eram quantificáveis. Contudo, os níveis de Cr e Ni no aerossol do cigarro eletrônico foram de 50 ng

Parecer USP- OS 01/2022-PARTE II GGTAB (Toxicidade) (2782239) SEI 25351.911221/2019-74 / pg. 3578

nos primeiros 100 puffs. Ni e Cr são tóxicos para humanos e classificado como carcinógeno do grupo 1 pela Agência Internacional de Pesquisa do Câncer (IARC); a inalação desses metais está associada à bronquite crônica e redução da função pulmonar. Além de Ni e Cr, o cobre e o zinco também são detectados em aerossóis de cigarro eletrônico (0,2 g gerado de 100 puffs). O cádmio (Cd), um metal presente no tabaco, e associado ao aumento do risco de câncer de pulmão, também é encontrado em aerossóis, mas não em E-líquidos. A análise de quatro cigarros eletrônicos diferentes mostrou que a concentração de Cd no aerossol do cigarro eletrônico é menor do que na fumaça do tabaco (0,002 g / 15 puffs vs 0,056 g / 15 puffs, respectivamente) [20].

Relações importantes foram observadas entre oligoelementos em aerossóis DEFs e variações de potência, dispositivo, fluxo de ar, material da bobina e E-líquido. Observando-se que quando a potência é aumentada em um dispositivo de sistema aberto de 20 W para 40 W, arsênio médio (As), cromo (Cr), Cu, ferro (Fe), manganês (Mn), níquel (Ni), Pb, antimônio (Sb), estanho (Sn) e concentrações de Zn aumentam 14, 54, 17, 30, 41, 96, 14, 81, 631 e 7 vezes, respectivamente. DEFs de sistema aberto com Kanthal (Fe, Cr e liga de alumínio [Al]) e bobinas de aço inoxidável apresentam níveis de Fe e Ni consistentemente mais altos. Foi identificado Cd, Ni e Pb em todos os vapores gerados a partir de 12 modelos de DEFs de primeira geração diferentes e no aerossol do sistema de 2 tanques de DEFs. Cerca de 5% das combinações de DEFs e E-líquido testados emitiram Cr em níveis que excederam os limites de exposição diários permitidos. Em DEFs descartáveis os aerossóis gerados em taxas de fluxo de ar altas e baixas produziram o mesmo padrão de elementos, embora a concentração total do elemento diminuísse na taxa de fluxo de ar mais alta. Neste estudo, pelo menos 35 oligoelementos foram identificados no aerossol dos DEFs descartáveis, sendo o Si era o elemento dominante, mas outros elementos como cálcio (Ca), sódio (Na), Cu, magnésio (Mg), Sn, Pb, Zn, boro (B), selênio (Se), Al, Fe, germânio (Ge), Sb, Ni e estrôncio (Sr) estavam presentes na maioria dos aerossóis, com concentrações relativas variando pelo modelo de dispositivo. As concentrações dos metais podem variar com a presença ou ausência de aromatizantes e nicotina, por exemplo quando os níveis de As, Cr,

Parecer USP- OS 01/2022-PARTE II GGTAB (Toxicidade) (2782239) SEI 25351.911221/2019-74 / pg. 3579

Ni, Cu, Sb, Sn e Zn no aerossol de DEFs variam amplamente entre os sabores contendo nicotina e não contendo nicotina [20].

Aerossóis gerados a partir de cigarros eletrônicos também contêm nitrosaminas específicas do tabaco (TSNAs) e compostos orgânicos voláteis (VOCs). Entre os VOCs encontrados em aerossóis de cigarros eletrônicos, o benzeno é o principal, sendo classificado como um conhecido carcinógeno humano. A fumaça do cigarro também é uma importante fonte de benzeno. Um estudo comparativo avaliou a emissão de benzeno em aerossóis de cigarros eletrônicos. Neste estudo, o benzeno não foi detectado em JUUL. No entanto, em dois sistemas de tanque de recarga, o benzeno foi formado a partir de solventes (PG e glicerol) e aditivos (ácido benzóico e benzaldeído). Os níveis de benzeno variaram entre 1,8 $\mu g/m^3$ e 5000 $\mu g/m^3$, dependendo das configurações de potência e aditivos. Apesar de ser muito inferior ao observado nos cigarros tradicionais (200.000 $\mu g/m^3$), as concentrações de benzeno encontradas no aerossol do cigarro eletrônico ainda são preocupantes, especialmente considerando que a exposição crônica e repetida ao benzeno dos aerossóis do cigarro eletrônico pode não ser de risco insignificante. Os TSNAs também estão presentes em pequenas quantidades em aerossóis de cigarros eletrônicos. Os TSNAs estão entre os carcinógenos mais importantes na fumaça do cigarro e são formados durante o processo de queima da nicotina e outros alcalóides do tabaco. Os níveis totais de TSNAs variam normalmente de 200 a 1600 ng / cigarro. Entre os sete presentes na fumaça do tabaco, a nitrosamina cetona derivada da nicotina (NNK) e a N-nitrosonornicotina (NNN) são consideradas as mais cancerígenas. Outros TSNAs incluem N0-nitrosoanatabina (NAT) e N-nitrosoanabasina (NAB). Vários estudos relataram que determinados TSNA foram detectados em aerossóis de cigarros eletrônicos, mas os níveis são consideravelmente mais baixos do que em cigarros de tabaco [0,8 ng a 28,3 ng/aerossóis de cigarro eletrônico (150 tragadas)]. Por esse motivo, o FDA anunciou recentemente sua intenção de regular os TSNAs nos cigarros eletrônicos. Com o aumento da vaporização como alternativa ao fumo, é importante monitorar os níveis de TSNAs no corpo como resultado do uso de cigarros eletrônicos [20].

Parecer USP- OS 01/2022-PARTE II GGTAB (Toxicidade) (2782239) SEI 25351.911221/2019-74 / pg. 3580

Como sabemos a toxicidade causada por e-líquidos e o aerossol resultante que é gerado pode ser o resultado de vários fatores, incluindo a composição do e-líquido, a temperatura, a dose, a duração e o tipo de célula estudada. Há evidências de que os cigarros eletrônicos diminuem a integridade celular e induzem inflamação, dois efeitos que podem ser independentes do tipo de dispositivo de vaporização, tipo de célula, bem como da presença de sabores e outros componentes de e-líquidos (por exemplo, solventes e nicotina) [20].

Os efeitos do tabaco que promovem a inflamação pela inalação de fumaça são indiscutíveis, e as evidências indicam que os aerossóis de cigarro eletrônico também promovem inflamação no sistema respiratório, embora em níveis mais baixos. Por exemplo, ratos expostos a aerossóis de cigarro eletrônico com sabor de tabaco contendo nicotina tiveram um aumento na citocina pró-inflamatória e secreção de quimiocinas, bem como aumento da infiltração de neutrófilos e macrófagos. Semelhante à fumaça do cigarro, após uma exposição de 3 dias aos aerossóis do cigarro eletrônico, havia níveis mais elevados de uma mucina formadora de gel que é induzida durante a alergia (Muc5ac), e que também aumenta nas vias respiratórias de fumantes e usuários de cigarros eletrônicos. Além disso, os níveis de neutrófilos extracelulares (NETs) e as enzimas neutrofílicas elastase e metaloproteinase-9 da matriz (MMP-9) que são associados ao desenvolvimento de DPOC, são significativamente elevados em usuários de cigarros eletrônicos [20].

Uma variável que pode impactar os potenciais efeitos adversos dos E-cigarros são as configurações do dispositivo. Os usuários tendem a aumentar os parâmetros do elemento de aquecimento regulando a tensão da bateria e a resistência elétrica da bobina. Na verdade, um estudo de pesquisa com 522 adultos mostrou que, em média, o usuário define o poder de seus dispositivos para 28,3 $\pm$ 24,2 W. Essas variáveis, bem como a topografia do puff (por exemplo, duração do Puff, intervalo inter-puff e número de puffs) afetam a

Parecer USP- OS 01/2022-PARTE II GGTAB (Toxicidade) (2782239) SEI 25351.911221/2019-74 / pg. 3581

geração de aerossol e a oferta de nicotina e, portanto, podem impactar os efeitos potenciais dos cigarros eletrônicos sobre a saúde, incluindo o nível de inflamação. Por exemplo, aerossóis de PG e glicerol gerados por um dispositivo de cigarro eletrônico operando a mais de 40 W (considerado de alta potência) induz a liberação de IL-6 e IL-8 pelo epitélio brônquico humano. Em estudo comparativo foram usados dois dispositivos idênticos contendo o mesmo e-líquido (PG / VG proporção, concentração de nicotina e sabores), mas equipado com duas bobinas diferentes (1,5 e 0,25 ohm) para obter potências totais de 8 ± 2 W e 40 ± 5 W, respectivamente. Aerossóis gerados em potência mais alta induzem a uma resposta inflamatória muito mais robusta em ratos em comparação com aerossóis gerados em potência baixa, sugerindo que as características do dispositivo são fatores-chave que afetam a inflamação induzida por aerossóis de cigarro eletrônico. Assim, numerosos estudos demonstram que a vaporização causa uma inflamação que é semelhante à causada pela inalação da fumaça do cigarro, mas provavelmente em menor extensão [20].

A localização, orientação e resistência da bobina também podem afetar a produção de carbonil. Atomizadores de bobina superior produzem mais carbonilas em tensões mais altas do que em tensões mais baixas, e os atomizadores de bobina inferior produzem níveis extremamente baixos de carbonilas em tensões altas e baixas. As concentrações de benzeno eram amplamente indetectáveis em um DEFs com uma única bobina vertical com uma mecha de algodão, mas eram mais facilmente detectadas com uma única bobina horizontal com uma mecha de sílica. As concentrações de DHA no aerossol são diretamente proporcionais à massa de VG: PG aerossolizado, mas uma bobina vertical produz menos DHA do que uma bobina horizontal. De forma semelhante mais carbonilas com uma bobina superior do que com uma bobina inferior; a saturação insuficiente da mecha foi associada ao acúmulo da bobina e maior produção de carbonil em comparação com uma bobina de algodão orgânico de aço inoxidável que fornece ampla saturação da mecha com depósitos mínimos da bobina e

Parecer USP- OS 01/2022-PARTE II GGTAB (Toxicidade) (2782239) SEI 25351.911221/2019-74 / pg. 3582

menos carbonilas. Os atomizadores horizontais da bobina superior têm o potencial de gerar mais carbonilas em comparação com a bobina inferior atomizadores horizontais, enquanto as bobinas verticais produzem menos carbonilas do que as bobinas horizontais.

Carbonilas estão presentes no aerossol associado aos principais grupos de aromatizantes, mas não no E-líquido não aerossolizado. Também o acetaldeído e a acroleína existem no aerossol de DEFs, mas não em soluções E-líquidos. Demonstrou-se que o VG gera níveis mais elevados de formaldeído e acroleína e o PG gera níveis mais elevados de acetaldeído. Há concentrações médias de formaldeído de 626 µg / m^3 em aerossol produzido com 24 sabores E-líquidos, sendo que em concentrações de formaldeído e acetaldeído próximos a 1 ng / mL de emissão não há diferenças substanciais entre os aromas, com exceção das concentrações de acroleína do aerossol produzido com e-líquido com sabor de “tabaco”. Também se observou que a acroleína estava presente em maiores concentrações no sabor a tabaco do que no e-líquido com sabor de frutas, ou mesmo que o sabor mentol gera 330% mais benzeno e 120% mais tolueno do que no sabor tabaco. Os fatores de emissão dos compostos de carbonila aumentaram linearmente de 1,0 a 92 vezes quando o conteúdo de sabor do e-líquido aumentou de 5% para 50% e concluíram que a maioria dos carbonilas em e-líquidos eram de aromatizantes, com exemplos de detecção de diacetil em 39 aerossóis de 51 E-líquidos. Houve detecção de benzaldeído em 108 de 145 E-líquidos com sabor, observando-se níveis mais altos (5,1–141,2 µg / 30 puffs) em produtos com sabor de cereja [(2)].

Os efeitos pró-inflamatórios dos aerossóis de E-líquido dos DEFs podem ser mediados, pelo menos parcialmente, pela geração de espécies que reagem ao oxigênio (ROS), uma vez que contêm um radical oxigênio, como o ânion superóxido, hipoclorito, peroxinitrito e hidroxila ou um outro radical como o peróxido de hidrogênio. Na célula, as ROS são geradas durante a oxidação no metabolismo mitocondrial, e servem como moléculas sinalizadoras importantes na proliferação e sobrevivência celular. ROS são também produzidas pelas

Parecer USP- OS 01/2022-PARTE II GGTAB (Toxicidade) (2782239) SEI 25351.911221/2019-74 / pg. 3583

células em resposta a xenobióticos, danos e infecções (principalmente por neutrófilos e macrófagos) como um mecanismo de defesa. Níveis excessivos de ROS levam ao estresse oxidativo, que é definido como um desequilíbrio entre a produção de ROS e sua eliminação por enzimas antioxidantes (por exemplo, superóxido dismutase (SOD) e glutationa peroxidase (GPX)). Na fumaça do cigarro, ROS são produzidos durante o processo de combustão (120-150 nmol de ROS). A caracterização das ROS em aerossóis de cigarros eletrônicos é mais limitada, mas por exemplo, um recente estudo relatou que os níveis de ROS variam entre 1,2 a 8,9 nmol/puff, e que a quantidade de ROS depende da marca, sabor, produto, e regime do cigarro eletrônico. Além disso, a produção de ROS aumentou oito vezes conforme a tensão aumentou de 3,7 V para 5,7 V. Também a fumaça do cigarro e os aerossóis do cigarro eletrônico induzem à produção de ROS pelo próprias células, onde diferentes e-cigarros e sabores de cápsula JUUL geraram quantidades significativas celulares de ROS e produção de superóxido mitocondrial em células epiteliais brônquicas e monócitos, resultando em aumento de mediadores inflamatórios, como IL-6, IL-8 e prostaglandina E2 (PGE2). Além disso, a ROS induzida por aerossol de cigarro eletrônico é capaz de desencadear apoptose e necrose programada que reduz a viabilidade celular geral. Outros mecanismos de morte celular sofrem interferência de aerossóis de cigarros eletrônicos incluindo autofagia, um processo pelo qual proteínas e outros componentes celulares são reciclados a fim de manter a homeostase celular. A autofagia é induzida em resposta ao estresse celular, como a privação de nutrientes, estresse oxidativo, dano ao DNA, agregados de proteínas, organelas danificadas ou patógenos, em que funciona como uma resposta citoprotetora. Exposição ao cigarro eletrônico, semelhante ao cigarro fumaça, induz a autofagia em células epiteliais brônquicas humanas e pulmões murinos. A inalação de nicotina também foi associada à redução da viabilidade celular via indução de apoptose / senescência celular por meio da autofagia mediada por ROS. Os aldeídos também causam liberação de citocinas pró-inflamatórias, proteases e ROS em células pulmonares e endoteliais. Essas descobertas são de importância potencial, como no enfisema, o componente da DPOC caracterizado por perda alveolar, que é mecanicamente atribuído à ativação aberrante dessas várias vias de morte celular. Em conclusão, a vaporização pode induzir respostas celulares semelhantes às causadas pelo fumo (por

Parecer USP- OS 01/2022-PARTE II GGTAB (Toxicidade) (2782239) SEI 25351.911221/2019-74 / pg. 3584

exemplo, estresse oxidativo e morte celular), que são mecanicamente ligadas ao enfisema [20].

Foi relatado que a concentração de radicais livres no aerossol varia de acordo com a potência e a temperatura da bobina associada. Há aumentos nos radicais livres com aumentos na temperatura da bobina de 100 a 300℃ e potência de 10W a 50 W. O fluxo de ROS aumentou 3 vezes quando a potência aumentou de 5W para 11W em um dispositivo de bobina única, e aumentou aproximadamente 7 vezes quando a potência aumentou de 100 W para 200 W em um dispositivo de bobina óctuplo. Um dispositivo forma mais radicais hidroxila em 31,3 W do que em 6,4 W. Foi demonstrado que os radicais livres aumentam com o aumento da potência. Os efeitos do tipo de dispositivo sobre os radicais livres foram examinados, observando-se que os radicais livres são produzidos por DEFs em sistema fechado não recarregáveis, inclusive a concentração de radicais livres de dois DEFs de sistema fechado foi significativamente menor do que nos cigarros de tabaco convencionais, mas a potência oxidativa dos radicais livres originados nos DEFs é muito maior. O volume e a frequência dos puffs também aumentam a emissão de radicais livres, e especificamente, puffs de 90 e 170 mL (3,8 s cada) geram 4,1 e 10,3 vezes mais radicais hidroxila do que um puff de 35 mL (também 3,8 s). E, finalmente a proporção entre VG: PG também pode alterar a emissão de radicais livres, como por exemplo no aerossol da JUUL em que se observou radicais livres de 2,95 ± 0,81 nmol / g para o sabor do tabaco na proporção VG: PG de 70:30, e a concentração maior (3,01 ± 0,28 nmol / g) quando a composição do e-líquido era 70:30 VG: PG sem aromatizante. A significância adicional foi alcançada quando o e-líquido foi 40:60 VG: PG sem aromatizante (4,68 ± 0,58 nmol / g), e aumentou ainda mais para 4,78 ± 0,73 nmol / g quando o citral foi adicionado ao 40:60 VG: PG. Foram gerados aerossóis de 3 diferentes E-líquidos produzidos por um sistema de tanque, estimando-se a produção de radicais livres em 10.3, 4.0 e 2.5 X 1013 radicais por puff de mentol, cítrico e sabores de tabaco, respectivamente. Os radicais livres gerados a partir de 49 e-líquidos comercialmente disponíveis demonstram que 43% dos sabores resultam em aumentos significativos na produção de radicais em comparação com a mistura de base VG: PG (40:60), mas a quantidade variou muito entre os sabores; os

Parecer USP- OS 01/2022-PARTE II GGTAB (Toxicidade) (2782239) SEI 25351.911221/2019-74 / pg. 3585

aromas dipenteno, etilmaltol, citral, linalol e piperonal promoveram a formação de radicais de forma dependente da concentração. No geral, ROS e radicais livres no aerossol de DEFs variam de acordo com a composição do E-líquido [2].

Vários estudos sugerem que a exposição a cigarros eletrônicos também induz dano ao DNA, possivelmente devido ao aumento do estresse oxidativo. E-Líquidos - assim como a nicotina sozinha - podem inibir os mecanismos de reparo do DNA, e existem evidências atuais de que os aerossóis de cigarro eletrônico também prejudicam o reparo do DNA. A metilação do DNA também está associada à vaporização, com a exposição de cigarro eletrônico no útero de camundongos levando a anormalidades na metilação do DNA que foi associada a uma maior anormalidade inflamatória no pulmão. Existe agora evidências de que a exposição ao cigarro eletrônico altera também a expressão do RNA nas células do epitélio pulmonar humano, embora o significado funcional desses RNAs e sua contribuição na citotoxicidade de e-cigarros pode ter significado pouco importante. Assim, é possível que os cigarros eletrônicos regulem a expressão de vários genes, parcialmente por meio de mecanismos epigenéticos [20].

Semelhante ao caso do fumo passivo, o aerossol de cigarro eletrônico é uma mistura inerentemente dinâmica sujeita à possível mudanças ao longo do tempo em termos de constituintes e concentrações. Para os VOCs em aerossol de cigarro eletrônico, como formaldeído, acroleína e acetaldeído, a potência da fonte e a taxa de ventilação determinam amplamente sua concentração no ar interno. Semi-VOCs, como nicotina e TSNAs, também são amplamente afetados por sorção e subsequente dessorção das superfícies e poeira em uma sala. A extensão deste tipo de contaminação secundária de cigarros eletrônicos em configurações do mundo real não foi estabelecida, mas seria de particular preocupação para crianças que moram em casas de usuários de cigarros eletrônicos, pois eles passam mais tempo em ambientes fechados, estão próximos e se envolvem em maior atividade em áreas onde a poeira se acumula e pode ser ressuspensa (por exemplo, tapetes no chão), e inserir itens não alimentares em suas bocas com mais frequência [21].

Parecer USP- OS 01/2022-PARTE II GGTAB (Toxicidade) (2782239) SEI 25351.911221/2019-74 / pg. 3586

Foram observados pequenos aumentos de partículas finas e ultrafinas e alguns VOCs, incluindo PG, substâncias aromatizantes e nicotina, indicando inalação passiva de aerossóis de cigarro eletrônico por não usuários na presença de usuários de cigarros eletrônicos. A distribuição nos tamanhos das partículas do componente do aerossol muda nos pulmões e resulta na expiração de partículas menores, provavelmente causadas pela evaporação de partículas líquidas nos pulmões e no meio ambiente após exalação. Estudos encontraram maiores quantidades de PG, VG, material particulado (PM), e nicotina em uma câmara de 45 m^3 durante o uso de cigarro eletrônico em sessões com voluntários em comparação com sessões controladas. Também encontraram um aumento de 20% no nível de policíclicos hidrocarbonetos aromáticos (PAHs) e um aumento de 2,4 vezes nas concentrações de alumínio. Também foi demonstrado contaminação por partículas de metal e silicato em E-líquido e seu aerossol, bem como cigarros eletrônicos sem nicotina produziram níveis mais altos de partículas do que os cigarros eletrônicos contendo nicotina [21].

Os cigarros eletrônicos descartáveis (e-cigarette) semelhantes a pod-mod com sabor tornaram-se populares, principalmente entre jovens e adultos jovens. Até o momento, pouco se sabe sobre as características do produto e os perfis de emissão tóxica desses dispositivos. Descobrimos que os descartáveis do tipo pod-mod podem emitir altas doses de nicotina e compostos carbonílicos tóxicos em relação aos dispositivos de cigarro eletrônico recarregáveis baseados em cápsulas, como o JUUL. Essa descoberta provavelmente se deve à baixa qualidade da construção, falta de um sistema de regulação de temperatura e rotulagem não confiável. Por exemplo, um produto testado emitiu mais formaldeído cancerígeno do que o típico de um cigarro combustível. Também descobrimos que a concentração de nicotina rotulada de descartáveis do tipo pod-mod costuma ser enganosa; a concentração de nicotina medida foi até 1,5 vezes maior do que o indicado no rótulo do produto[22].

O presente estudo confirmou analiticamente a identidade de duroquinone (DQ) e 2,6,10,14-tetramethyl-1-pentadecene (TMPD), como dois principais degradantes térmicos de vitamina E acetato (VEA) em aerossol. Um terceiro maior degradante foi detectado, com características semelhantes ao DQ.

Parecer USP- OS 01/2022-PARTE II GGTAB (Toxicidade) (2782239) SEI 25351.911221/2019-74 / pg. 3587

Embora a modelagem tenha sugerido que esse composto pode ser etil-DQ, essa hipótese ainda não foi confirmada. O estudo teve algumas outras limitações. Uma limitação era que o procedimento usado para coletar as amostras poderia resultar em conversões químicas. Como os compostos e seus degradantes passam por vários processos antes da análise, as moléculas produzidas durante a vaporização do VEA podem ser convertidas nos compostos aqui descritos durante os processos de coleta e extração, e não como resultado direto da vaporização do VEA. Por exemplo, observamos que o padrão analítico de DHQ se converteu amplamente em DQ quando diluído em acetonitrila. Uma segunda limitação é a ausência de dados de toxicidade para os degradantes identificados que os vinculariam ao EVALI. Até o momento, estudos empíricos em camundongos e em células das vias aéreas humanas mostraram que o VEA aerossolizado produz toxicidade pulmonar, mas o grau em que VEA e seus degradantes especificamente e/ou outras (ainda) substâncias não identificadas contribuem para a patologia pulmonar observada ou para sintomatologia EVALI é incerta. Pesquisas adicionais são necessárias para caracterizar melhor as sequelas pulmonares de EVALI[23] .

Usando um fumante linear Borgwaldt 5.1, um vaporizador eletrônico SVS250 e dois tipos de sistemas de tanques, o VEA foi analisado para produtos de degradação produzidos por meio do método 81 do Centro de Cooperação para Pesquisa Científica Relativa ao Tabaco quando o filtro contendo VEA vaporizado foi extraído usando acetonitrila. Dois dos principais produtos identificados foram 2,3,5,6-tetrametil-1,4-benzoquinona e 2,6,10,14-tetrametil-1-pentadeceno, que foram confirmados usando análise analítica padrões e cromatografia gasosa–espectrometria de massa de alta resolução (GC–HRMS). Síntese adicional de 4-acetoxi-2,3,5,6-tetrametil-2,4-ciclohexadienona e subsequente caracterização usando ressonância magnética nuclear e GC-HRMS sugeriram que este não é um dos produtos produzidos. A identificação desses degradantes permitirá que estudos futuros quantifiquem e examinem os degradantes in vivo e in vitro como biomarcadores para avaliação de exposição e toxicidade[23].

Os estudos aqui apresentados suportam evidências de que a exposição a aerossóis pré-natais de E-cig, especialmente aqueles que contêm nicotina, pode

Parecer USP- OS 01/2022-PARTE II GGTAB (Toxicidade) (2782239) SEI 25351.911221/2019-74 / pg. 3588

ter um efeito deletério no desenvolvimento pulmonar fetal e neonatal e na saúde respiratória. Utilizando uma abordagem em três frentes, fomos capazes de identificar alterações induzidas por aerossol e-cig no pulmão em desenvolvimento nos níveis molecular, anatômico e funcional. Atingimos os objetivos deste estudo examinando alterações genômicas no transcriptoma do pulmão fetal, medindo alterações morfológicas no pulmão neonatal e avaliando a mecânica pulmonar neonatal em descendentes expostos a vaping de aerossol de e-cig gestacional com e sem nicotina. As alterações relatadas na presente investigação indicam que o consumo humano de e-cigs durante a gravidez pode ter efeitos prejudiciais na saúde respiratória infantil que podem persistir na vida adulta. Este estudo também exemplifica a necessidade de implementação de políticas de saúde pública e regulamentação de e-cigs no contexto da gravidez. Mais pesquisas são necessárias para delinear os mecanismos moleculares dos déficits pulmonares induzidos por aerossóis de e-cig e para identificar alvos terapêuticos para ajudar indivíduos expostos a aerossóis de e-cig durante a gravidez[24].

Várias patologias cardiopulmonares associadas ao vaping de cigarro eletrônico (EC) foram relatadas. Este estudo investigou os efeitos adversos diferenciais dos subprodutos associados ao aquecimento versus os componentes intactos do aerossol EC nos pulmões e coração de camundongos. Dissecamos ainda os papéis do domínio de recrutamento de caspase contendo a resposta imune inata associada à proteína 9 (CARD9) e o domínio de pirina da família de receptores semelhantes a NOD contendo o inflamassoma 3 (NLRP3) na lesão cardiopulmonar induzida pela exposição a EC. Camundongos C57BL/6 tipo selvagem (WT), CARD9 e NLRP3 foram expostos a aerossol EC 3 h/dia, 5 dias/semana durante 6 meses com ou sem aquecimento do e-líquido com exposição ao ar ambiente como controle. Em camundongos WT, a exposição à EC com aquecimento (EwH) aumentou significativamente a espessura da parede livre do ventrículo direito (RV) na sístole e na diástole. No entanto, a exposição ao CE sem aquecimento (EwoH) causou uma diminuição significativa na espessura da parede na sístole. A fração de encurtamento do VD também foi marcadamente reduzida após EwH em camundongos WT e NLRP3. Além disso, EwH ativou a sinalização inflamatória de NF - κB e p38 MAPK nos pulmões, mas

Parecer USP- OS 01/2022-PARTE II GGTAB (Toxicidade) (2782239) SEI 25351.911221/2019-74 / pg. 3589

não no VD, de maneira dependente de CARD9 e NLRP3. Os níveis de mediadores inflamatórios circulatórios também foram elevados após EwH, indicando inflamação sistêmica. Além disso, EwoH ativou a sinalização de fibrose TGF-β1/SMAD2/3/α-SMA nos pulmões, mas não no RV de camundongos WT. Em conclusão, a exposição ao aerossol EC após EwH ou EwoH induziu remodelamento cardiopulmonar diferencial e resposta imune inata CARD9 e inflamassoma NLRP3 contribuíram para os efeitos adversos[25].

O estudo atual demonstrou que a exposição crônica ao aerossol EC após EwH induziu inflamação pulmonar e sistêmica, alterou a sinalização de autofagia do VD e causou remodelação adversa do padrão de fluxo do VD, VE e PA. EwoH, no entanto, induziu atrofia do VD e ativou resposta pró-fibrótica nos pulmões. A resposta imune inata CARD9 e o inflamassoma NLRP3 contribuíram para esses efeitos adversos. Portanto, potenciais intervenções terapêuticas visando a resposta imune inata CARD9 e o inflamassoma NLRP3 podem ser úteis para reduzir os efeitos adversos à saúde relacionados ao vaping de CE. Finalmente, embora se acredite ser mais seguro do que fumar cigarros tradicionais, o CE vaping, aquecido ou não, sejam os subprodutos associados ao aquecimento ou os componentes intactos do aerossol, são prejudiciais à saúde humana[25].

Medimos a dilatação mediada pelo fluxo arterial (FMD) em ratos (n = 8/grupo) expostos a uma única sessão de 10 ciclos de exposição pulsátil de 5 segundos durante 5 minutos a aerossol de e-líquidos com e sem nicotina gerado a partir de um USONICIG ultrassônico dispositivo vaping, cigarros eletrônicos de geração anterior, cápsulas JUUL de 5% de nicotina (Virginia Tobacco, Mango, Menthol) e um produto de tabaco aquecido IQOS; com fumaça de cigarro Marlboro Red e ar limpo como controles. Avaliamos a absorção de nicotina e os níveis séricos de óxido nítrico após a exposição, e os efeitos de diferentes acidificantes da nicotina na agregação plaquetária. Aerossol/fumaça de todas as condições, exceto ar, prejudicou significativamente a febre aftosa. A nicotina sérica variou amplamente, do mais alto no grupo IQOS ao mais baixo no USONICIG e nos grupos de e-cig da geração anterior. Os níveis de óxido nítrico não foram afetados pela exposição. A exposição a JUUL e líquidos eletrônicos de sal de nicotina acidificados de forma semelhante não afetou a taxa de

Parecer USP- OS 01/2022-PARTE II GGTAB (Toxicidade) (2782239) SEI 25351.911221/2019-74 / pg. 3590

agregação plaquetária. Apesar da falta de bobina de aquecimento, o USONICIG sob condições de fluxo de ar aqueceu o e-líquido a ~ 77°C. Uma ampla gama de ENDS, incluindo vários tipos de cigarros eletrônicos com e sem nicotina, um produto de tabaco aquecido e um dispositivo vaping ultrassônico sem bobina de aquecimento, prejudicam a FMD após uma única sessão de vaping de forma comparável aos cigarros queimados. Concluímos que uma vasta gama de ENDS, incluindo vários tipos de e-cigarros com e sem nicotina, um aquecedor produto de tabaco e um dispositivo de vaping ultrassônico sem bobina de aquecimento, prejudicam a febre aftosa após uma única sessão de vaping de forma comparável a cigarros queimados [26].

Primeiro desenvolvemos um modelo pré-clínico que imita os padrões de uso humano de cigarros eletrônicos usando regimes de exposição de 1 tragada/min ou 4 tragadas/min. Com base nos níveis de cotinina, essas exposições foram representativas de usuários leves/ocasionais e moderados de JUUL. Em seguida, expusemos camundongos C57BL/6 a aerossóis de cigarro eletrônico JUUL nos sabores manga, menta e tabaco virgínia contendo 5% de nicotina por 3 dias e avaliamos a resposta inflamatória e ao estresse oxidativo nos pulmões e no sangue. Em resposta ao regime de 1 sopro/min (usuário leve/ocasional), houve alterações mínimas na composição das células BAL ou na expressão do mRNA do pulmão. No entanto, a 4 puffs/min (usuário moderado), JUUL com sabor de menta aumentou significativamente os neutrófilos pulmonares, enquanto JUUL com sabor de manga aumentou significativamente TNF α e Il13 mRNA nos pulmões. Ambos os regimes de 1 e 4 puffs/min aumentaram significativamente os marcadores de estresse oxidativo no sangue, indicando efeitos sistêmicos. Assim, os produtos JUUL não são inertes; mesmo a inalação de curto prazo de aerossóis de cigarro eletrônico JUUL com sabor causa diferencialmente modulação imunológica e respostas ao estresse oxidativo. Mostramos que os aerossóis JUUL não são inertes e provocam respostas inflamatórias e oxidativas. Os aromas usados em produtos JUUL disponíveis comercialmente afetam exclusivamente a regulação transcricional de importantes genes inflamatórios e alteram as respostas ao estresse oxidativo sistêmico. Como os cigarros eletrônicos estão ganhando aceitação rapidamente como ferramentas para parar de fumar, também é usado entre os que nunca

Parecer USP- OS 01/2022-PARTE II GGTAB (Toxicidade) (2782239) SEI 25351.911221/2019-74 / pg. 3591

fumaram. Essas descobertas destacam a necessidade de mais estudos sobre os efeitos do uso de cigarros eletrônicos[27].

Recentemente, foi demonstrado que a inalação de aditivos vaping prejudica a função respiratória, levando ao uso de cigarros eletrônicos ou produtos vaping associados a lesões pulmonares. Este trabalho foi concebido para compreender o impacto dos aditivos (vitamina E, acetato de vitamina E, tetrahidrocanabinol e canabidiol) em surfactantes pulmonares. Monofilmes lipídicos na interface ar-água e microscopia de ângulo de Brewster foram usados para avaliar o impacto de aditivos vaping em filmes modelo de surfactante pulmonar. Esta gama de efeitos prejudiciais pode afetar a função pulmonar adequada. O uso crescente de produtos vaping em adultos jovens e o surgimento de lesões pulmonares associadas resultaram em preocupações de saúde significativas para profissionais de saúde e para o público em geral. Esses efeitos prejudiciais foram associados a aditivos como vitamina E e canabinóides. O pulmão profundo é composto de muitos compartimentos pequenos, onde o oxigênio é absorvido pelo corpo. A barreira final entre a fase gasosa externa e as células pulmonares é uma camada composta principalmente de lipídios e algumas proteínas, o surfactante pulmonar. Os autores apresentam dados para modelos de surfactante pulmonar com base na composição do surfactante pulmonar humano. Os componentes selecionados refletem as principais funções do surfactante pulmonar, estabilidade na expiração e rápida disseminação após a inalação. Recentemente, foi demonstrado que os aditivos prejudicam a função respiratória, levando a lesões pulmonares associadas ao uso de cigarros eletrônicos ou produtos vaping. Este trabalho foi concebido para compreender o impacto dos aditivos (vitamina E, acetato de vitamina E, tetrahidrocanabinol e canabidiol) em surfactantes pulmonares. Todos os aditivos testados, e mais ainda suas misturas, afetaram claramente o modelo de surfactante pulmonar em termos de estabilidade e elasticidade, o que prejudica sua capacidade de desempenhar as funções mencionadas. Monofilmes lipídicos na interface ar-água e microscopia de ângulo de Brewster foram usados para avaliar o impacto de aditivos vaping em filmes de surfactante pulmonar. A adição de 5 mol% de aditivos vaping, e ainda mais misturas de vitaminas e canabinóides, impacta negativamente o empacotamento lipídico e a estabilidade do filme, induz a perda

Parecer USP- OS 01/2022-PARTE II GGTAB (Toxicidade) (2782239) SEI 25351.911221/2019-74 / pg. 3592

de material durante o ciclo e reduz significativamente os domínios lipídicos funcionalmente relevantes. Esta gama de efeitos prejudiciais pode afetar a função pulmonar adequada[28].

Camundongos fêmeas C57BL/6 com seis a oito semanas de idade foram adquiridos da Envigo. Após 2 dias para permitir que os camundongos se equilibrassem com seu ambiente, todos os camundongos foram colocados em um compartimento grande para permitir a mistura do microbioma por uma hora. Camundongos foram colocados três por gaiola e cada gaiola foi aleatoriamente designada para o tipo de exposição (≥ 2 gaiolas por exposição). Os camundongos foram colocados em seções individuais de uma câmara de exposição de corpo inteiro (Scireq) por 20 minutos, três vezes ao dia, em um total de 60 minutos por dia, durante 4 a 12 semanas. Os camundongos foram expostos a um aerossol de cigarro eletrônico criado a partir de cápsulas Mango JUUL ou cápsulas Mint JUUL contendo 5% de sais nicotínicos (59 mg/ml) usando o sistema InExpose (Scireq). Camundongos de controle de ar foram colocados em uma câmara idêntica pela mesma quantidade de tempo, mas inalaram apenas o ar ambiente. Um adaptador impresso em 3-D foi criado para produzir um ajuste perfeito para o dispositivo JUUL. Uma pressão negativa de 2 L/s foi usada para ativar o cigarro eletrônico por 4 s seguido de 16 s de ar ambiente a 2 L/s. A exposição final foi feita 30 minutos antes da colheita[29].

Embora os efeitos do tabaco convencional na saúde sejam bem definidos, os dados sobre dispositivos vaping, incluindo um dos cigarros eletrônicos mais populares que possuem altos níveis de nicotina, são menos estabelecidos. Estudos anteriores de cigarros eletrônicos agudos demonstraram alterações inflamatórias e da fisiologia cardiopulmonar, enquanto estudos crônicos demonstraram efeitos extrapulmonares, incluindo alterações de neurotransmissores nas vias de recompensa. Neste estudo, investigamos o impacto da inalação de aerossóis produzidos a partir de aerossóis de cigarros eletrônicos com sabor (JUUL) três vezes ao dia durante 3 meses em marcadores inflamatórios no cérebro, pulmão, coração e cólon. A exposição ao aerossol JUUL induziu a regulação positiva da expressão gênica de citocinas e quimiocinas e aumentou HMGB1 e RAGE no núcleo accumbens no sistema

Parecer USP- OS 01/2022-PARTE II GGTAB (Toxicidade) (2782239) SEI 25351.911221/2019-74 / pg. 3593

nervoso central. A expressão gênica inflamatória aumentou no cólon, enquanto a expressão gênica foi mais amplamente alterada pela inalação de aerossol de cigarro eletrônico no pulmão. As respostas inflamatórias cardiopulmonares à lesão pulmonar aguda com lipopolissacarídeo foram exacerbadas no coração. Descobertas específicas de sabor foram detectadas nesses estudos. Nossos achados sugerem que o uso diário de cigarro eletrônico pode causar neuroinflamação, o que pode contribuir para mudanças comportamentais e transtornos de humor. Além disso, o uso de cigarros eletrônicos pode causar inflamação intestinal, que tem sido associada a problemas de saúde sistêmica, e inflamação cardíaca, que leva a doenças cardiovasculares [29].

Os ovários de ratas com 21 e 35 dias de idade foram divididos em três grupos: controle (sem intervenção), 0,05 mg e 0,5 mg (e-líquidos contendo 0,5 mg e 5 mg de nicotina/kg). As taxas foram cultivadas por três horas in vitro. Ao final da cultura, foi realizada a coloração HE para observar a morfologia do folículo e calcular a porcentagem de folículos normais, e a expressão da proteína associada ao Yes (YAP, fatores-alvo da via de sinalização Hippo) e CYP19 (aromatase, uma enzima chave na síntese de estrogênio) foram observados por imuno-histoquímica. Western blotting foi realizado para detectar os níveis de expressão de CYP19, YAP, YAP fosforilado (PYAP), grande supressor de tumor 2 (LATS2, fatores a montante de YAP na via de sinalização Hippo) e LATS2 fosforilado (PLATS2). As concentrações de estrogênio foram determinadas usando ELISA. A coloração HE mostrou que a porcentagem de folículos normais diminuiu e a imuno-histoquímica mostrou que a expressão de CYP19 e YAP diminuiu significativamente após a intervenção com e-líquido. O ELISA mostrou que a concentração de estrogênio nos ovários diminuiu após a intervenção com e-líquido. Os resultados do Western blot indicaram que a expressão de CYP19, LATS2 e YAP diminuiu após a intervenção com e-líquido, mas a expressão de PLATS2 e PYAP aumentou[30].

Observações morfológicas por coloração de hematoxilina e eosina mostraram que a morfologia dos folículos em ovários de ratos com 21 e 35 dias de idade mudou significativamente após a intervenção com e-líquido, e a porcentagem de folículos normais diminuiu, enquanto a picnose nuclear do GC aumentou. Os

Parecer USP- OS 01/2022-PARTE II GGTAB (Toxicidade) (2782239) SEI 25351.911221/2019-74 / pg. 3594

resultados indicam que os e-líquidos podem interromper o desenvolvimento normal dos folículos em ovários de ratos com 21 e 35 dias de idade, induzindo picnose nuclear em GCs. Estudos anteriores também descobriram que a nicotina, um dos constituintes do e-líquido, pode causar dano ovariano e apoptose das células da granulosa, e que o e-líquido pode causar dano oxidativo e citotoxicidade. Os resultados da imuno-histoquímica mostraram que o YAP nos ovários de ratos com 21 e 35 dias de idade, predominantemente em GCs foliculares, pareceu diminuir após a intervenção com e-líquido. YAP, um fator importante na via de sinalização Hippo, funciona principalmente entrando no núcleo para se ligar ao TEAD, ativando a função transcricional e promovendo o crescimento celular e tecidual. Assim, os e-líquidos inibiram significativamente o YAP em GCs foliculares de ratos, indicando um efeito regulador negativo dos e-líquidos no crescimento folicular(30).

As células NHBE primárias foram fornecidas pelo Nationwide Children's Hospital, Columbus OH. As células foram isoladas dos tecidos doadores dados ao Núcleo de Células Epiteliais. Os doadores foram três não fumantes e um com status de fumante desconhecido. Resumidamente, as células NHBE primárias da passagem 1 foram semeadas em colágeno tipo IV (0,3 mg/mL; Sigma Aldrich, Saint Louis MO) Corning™ Transwells revestidos (Fisher Scientific) cultivados na interface ar-líquido (ALI) com meio PneumaCult ™ ALI (StemCell Technologies Inc., Tukwila WA). O meio foi trocado três vezes por semana e as células foram mantidas a 37°C com 5% de CO2. As células foram utilizadas após 4 semanas no ALI, uma vez totalmente diferenciadas com a presença de células ciliadas, conforme publicado anteriormente(31).

Observamos uma forte regulação diferencial da expressão gênica de uma exposição aguda a preparações de cigarro (WS-CM), mas não a preparações de ENDS (ACM), sugerindo uma resposta diferencial e mecanismos de defesa em relação a vários produtos de tabaco. Várias vias foram reguladas por WS-CM, incluindo via geral do câncer, estresse oxidativo, metabolismo xenobiótico e função mucociliar. Várias alterações de expressão gênica relacionadas à depuração mucociliar apoiaram fortemente alterações fisiológicas (diminuição da atividade dos canais iônicos CFTR e ENaC por WS-CM) que havíamos

Parecer USP- OS 01/2022-PARTE II GGTAB (Toxicidade) (2782239) SEI 25351.911221/2019-74 / pg. 3595

observado anteriormente em outra investigação. O uso de células NHBE primárias totalmente diferenciadas para medir as mudanças na expressão gênica tem muitas vantagens, pois podemos usar vários doadores (quatro doadores) e obter um modelo fisiológico relevante para estudar os efeitos dos produtos do tabaco[31].

Aproximadamente 7% das mulheres grávidas nos Estados Unidos usam dispositivos de cigarro eletrônico (e-cig) durante a gravidez. Não há, no entanto, nenhuma evidência científica para apoiar o uso de e-cig como sendo 'seguro' durante a gravidez. Pouco se sabe sobre os efeitos da exposição fetal a aerossóis de e-cig na alveologênese pulmonar. No presente estudo, testamos a hipótese de que a exposição in útero ao aerossol de e-cig prejudica a alveologênese pulmonar e a função pulmonar em neonatos. Ratas grávidas BALB/c foram expostas 2 ha por dia durante 20 dias consecutivos durante a gestação a ar filtrado ou aerossol de e-cig com sabor de canela (36 mg/mL de nicotina). O tecido pulmonar foi coletado na prole durante a alveologênese pulmonar no dia pós-natal (PND) 5 e PND11. A função pulmonar foi medida em PND11. A exposição ao aerossol de e-cig in utero levou a uma diminuição significativa nos pesos corporais ao nascer, que foi mantida até o PND5. No PND5, as exposições in utero de e-cig desregularam genes relacionados à sinalização WNT e modificações epigenéticas em mulheres (~ 120 genes) e homens (40 genes). Essas alterações foram acompanhadas por redução do conteúdo de colágeno fibrilar pulmonar no PND5 - um ponto no tempo em que o conteúdo de colágeno está próximo de seu pico para suportar a formação de alvéolos. A exposição in utero ao aerossol de e-cig também aumentou a resistência newtoniana da prole em PND11, sugerindo um estreitamento das vias aéreas condutoras. No PND11, em mulheres, a desregulação transcriptômica associada a alterações epigenéticas foi mantida (17 genes), enquanto a desregulação da sinalização WNT foi amplamente resolvida (10 genes). Nos machos, no PND11, a expressão de apenas 4 genes associados à epigenética foi desregulada, enquanto 16 genes WNT relacionados foram alterados. Esses dados demonstram que as exposições in utero a aerossóis de e-cig com sabor de canela alteram a estrutura e a função pulmonar e induzem assinaturas moleculares específicas do sexo durante a alveologênese pulmonar

Parecer USP- OS 01/2022-PARTE II GGTAB (Toxicidade) (2782239) SEI 25351.911221/2019-74 / pg. 3596

em camundongos recém-nascidos. Isso pode refletir a programação epigenética que afeta o desenvolvimento da doença pulmonar mais tarde na vida[32].

Esses dados experimentais sugerem fortemente que o uso materno de e-cig afeta negativamente o feto e, portanto, impede a maturação dos recém-nascidos, especificamente por retardar e/ou prejudicar o desenvolvimento pós-natal do sistema respiratório. As assinaturas moleculares e a função pulmonar alterada induzidas por exposições in utero de e-cig ao aerossol podem servir como marcadores potenciais de desenvolvimento pulmonar prejudicado em descendentes expostos. Investigar os padrões epigenéticos nos pulmões modificados por exposições in utero de e-cig pode ajudar a entender melhor o potencial desenvolvimento de doenças pulmonares associadas e medidas preventivas relacionadas. Além disso, o presente estudo indica que os cigarros eletrônicos não devem ser vistos como uma “alternativa segura” ao tabagismo, especialmente para populações de alto risco, como gestantes e seus fetos. Mais pesquisas são necessárias para revelar efeitos de saúde a longo prazo e possível aumento da suscetibilidade a doenças causadas por exposições in utero a cigarros eletrônicos[32].

Recentemente, relatamos um modelo de camundongo com patologia cardiovascular induzida por exposição crônica ao cigarro eletrônico (e-cig), em que a exposição a longo prazo ao e-cig vape (ECV) induz anormalidades cardíacas, comprometimento da função endotelial e hipertensão sistêmica. Aqui, delineamos os mecanismos subjacentes da disfunção endotelial vascular (VED) induzida por ECV, um gatilho central da doença cardiovascular. Camundongos machos C57/BL6 foram expostos a ECV gerado a partir de líquido e-cig contendo 0, 6 ou 24 mg/mL de nicotina por 16 e 60 semanas. Elevação dependente do tempo na pressão arterial e resistência vascular sistêmica foram observadas, juntamente com um comprometimento do relaxamento aórtico induzido pela acetilcolina em camundongos expostos ao ECV, em comparação com o controle exposto ao ar. Foram observados níveis diminuídos de óxido nítrico (NO) intravascular e aumento da geração de superóxido com níveis elevados de 3-nitrotirosina na aorta de camundongos expostos a ECV, indicando que o superóxido induzido por ECV reage com NO para gerar peroxinitrito citotóxico[33].

Parecer USP- OS 01/2022-PARTE II GGTAB (Toxicidade) (2782239) SEI 25351.911221/2019-74 / pg. 3597

A exposição aumentou a expressão da NADPH oxidase, apoiando seu papel na geração de superóxido induzida por ECV. A regulação negativa da expressão da sintase do óxido nítrico endotelial (eNOS) e da fosforilação da eNOS dependente de AKT ocorreu na aorta de camundongos expostos ao ECV, indicando que a exposição inibiu a síntese de NO de novo. Após a exposição ao ECV, o cofator crítico da NOS tetrahidrobiopterina diminuiu, com perda concomitante de sua enzima de resgate, diidrofolato redutase. Os inibidores de NADPH oxidase e NOS anularam a geração de superóxido induzida por ECV na aorta de camundongos expostos a ECV. Juntos, nossos dados demonstram que a exposição ao ECV ativa a NADPH oxidase e desacopla a eNOS, causando um ciclo vicioso de geração de superóxido e estresse oxidante vascular que desencadeia VED e hipertensão com predisposição a outras doenças cardiovasculares. Os mecanismos subjacentes da disfunção endotelial vascular induzida por e-cig são delineados. A exposição ao e-cig ativa e aumenta a expressão da NADPH oxidase e interrompe a ativação e o acoplamento da eNOS, levando a um ciclo vicioso de geração de superóxido e formação de peroxinitrito, com depleção de tetrahidrobiopterina, causando perda de NO que desencadeia disfunção endotelial vascular. Esse processo é progressivo, aumentando com a duração da exposição ao cigarro eletrônico e é mais grave na presença de nicotina, mas observado mesmo com vaping sem nicotina[33].

Os aditivos de sabor de éster etílico são usados em e-líquidos para produzir um sabor cítrico. Embora esses compostos sejam considerados seguros como aditivos de sabor, isso se aplica apenas ao consumo oral e não às operações de vaporização, onde podem se decompor em compostos potencialmente prejudiciais, incluindo ácidos carboxílicos. Espera-se que a decomposição posterior desses ácidos carboxílicos produza ceteno, que é um forte veneno respiratório que pode causar danos pulmonares fatais em baixas concentrações. Este estudo desenvolve um modelo cinético da decomposição térmica de aditivos de sabor éster etílico e simula a decomposição desses compostos sob condições de vaping. Esses resultados mostram que, em condições normais de operação, é improvável que qualquer composto nocivo esteja presente no pulmão. No entanto, em temperaturas operacionais mais altas, existe a possibilidade de ácido acético e butanóico estarem presentes nos pulmões em

Parecer USP- OS 01/2022-PARTE II GGTAB (Toxicidade) (2782239) SEI 25351.911221/2019-74 / pg. 3598

concentrações que causam irritação e onde a exposição repetida pode levar à bronquite. Em condições operacionais mais extremas, é possível que níveis nocivos de ceteno sejam produzidos de modo que possam causar efeitos fatais ou severamente prejudiciais após exposição repetida. Essas altas temperaturas podem ser alcançadas em condições de operação “secas” que surgem como resultado de uso impróprio, particularmente em cigarros eletrônicos modificados pelo usuário(34).

Este estudo revelou que os aditivos de éster etílico devem se decompor em concentrações nocivas de produtos em temperaturas operacionais de vaporização de mais de 600 °C. No entanto, essas temperaturas não são vistas rotineiramente em condições normais de operação. É provável que os usuários operem predominantemente seus cigarros eletrônicos em condições “úmidas através do pavio”, onde há e-líquido suficiente no tanque de armazenamento para saturar o pavio com e-líquido. Nessas condições, espera-se que as temperaturas de operação do vaping atinjam cerca de 145 a 334°C, o que não é suficiente para que o acetato de etila e o butirato de etila comecem a se decompor. É provável que o usuário apenas inale vapor de éster etílico em condições normais de operação. No entanto, é possível que as temperaturas de operação do vaping atinjam temperaturas adequadas para sua decomposição em condições “secas”. Nessas condições, resta uma quantidade mínima de e-líquido no tanque de armazenamento com o pavio quase seco. Verificou-se que as temperaturas operacionais de vaporização atingem mais de 1000 ° C nessas condições, o que é suficiente para a produção de ceteno. No entanto, isso representa um cenário extremo e é provável que ocorra apenas devido ao uso incorreto ou inexperiência. Além disso, é relativamente comum que os usuários façam modificações em seus cigarros eletrônicos, o que pode afetar as temperaturas de operação. Essas modificações envolvem alterações nos componentes do cigarro eletrônico, como sensores, baterias e mecanismos geradores de aerossóis para alterar a experiência do vaping. Pode ser possível que algumas dessas modificações permitam que o usuário alcance essas temperaturas de decomposição do sabor do éster etílico, fazendo com que produtos nocivos entrem em seus pulmões(34).

Parecer USP- OS 01/2022-PARTE II GGTAB (Toxicidade) (2782239) SEI 25351.911221/2019-74 / pg. 3599

Vinte e quatro ratos machos adultos foram treinados na tarefa de desconto de atraso para escolher entre pequenas recompensas alimentares imediatas e grandes recompensas alimentares atrasadas. Após 24 dias de treinamento na tarefa, os ratos foram expostos a vapor contendo 0, 12 ou 24 mg/mL de nicotina por 10 dias. Para validar a inalação de vapor de nicotina, os níveis séricos de cotinina foram analisados nos dias de exposição 1, 5 e 10 usando ensaio de imunoabsorção enzimática. Após a exposição ao vapor, os ratos foram retreinados na tarefa de desconto até que os ratos apresentassem uma resposta estável e os efeitos do vapor de nicotina na preferência de escolha fossem avaliados[35].

Ratos expostos a 12 e 24 mg/mL de vapor de nicotina exibiram níveis séricos de cotinina mais altos do que ratos de controle expostos a 0 mg/mL de vapor. Não houve diferenças na escolha impulsiva entre quaisquer grupos de exposição ao vapor quando testados 15 dias após a exposição, em 6 dias de resposta estável, sugerindo que o vapor de nicotina não tem efeitos duradouros na escolha impulsiva. Curiosamente, um desafio de vapor de nicotina subsequente revelou aumentos de curto prazo na escolha impulsiva imediatamente após uma única exposição a 24 mg/mL de vapor de nicotina, em relação à preferência de escolha imediatamente após a exposição a 0 mg/mL de vapor[35].

Esses resultados sugerem que a exposição ao vapor de nicotina causa aumentos imediatos e de curto prazo na escolha impulsiva. O uso de cigarros eletrônicos está aumentando em um ritmo alarmante, principalmente entre adolescentes e adultos jovens. Isso é preocupante, dada a falta de pesquisas sobre os efeitos da exposição ao vapor de nicotina no cérebro e no comportamento. O presente estudo descreve um modelo de roedor viável de uso de cigarro eletrônico humano e sugere que a exposição ao vapor de nicotina produz aumentos de curto prazo na escolha impulsiva[35].

O e-cig foi inicialmente desenvolvido como uma alternativa ao cigarro convencional, embora não haja dados suficientes para avaliar sua segurança a longo prazo para a saúde humana. Neste contexto, o nosso estudo foi implementado com o objetivo de comparar o potencial genotóxico e mutagênico

Parecer USP- OS 01/2022-PARTE II GGTAB (Toxicidade) (2782239) SEI 25351.911221/2019-74 / pg. 3600

in vivo de dois e-cigs de baixa e alta potência e do cigarro tradicional, após subaguda (4 dias), subcrônica (3 meses) e crônica (6 meses) exposição. Para estar o mais próximo possível das condições de exposição humana, os animais foram expostos a doses realistas de e-cig e emissões de cigarro (ou seja, perfil de sopro intenso da Health Canada) por via pulmonar (somente nariz). Nestas condições experimentais, o principal resultado do nosso estudo é que tanto o 3R4F quanto o Mb30W induzem dano oxidativo ao DNA no pulmão e no fígado, demonstrando que o e-cig de alta potência deve ser considerado um “material perigoso” como o cigarro tradicional, enquanto o e-cig na configuração de baixa potência parece ser desprovida de efeito genotóxico in vivo. Essas diferenças nos resultados entre Mb18W e Mb30W são provavelmente atribuídas a menores concentrações de substâncias tóxicas (principalmente compostos carbonílicos) em aerossóis de e-cig de baixa potência, conforme descrito anteriormente. Além disso, micronúcleos e mutação do gene Pig-a não foram detectados em reticulócitos. Isso sugere que nossas condições experimentais, embora realistas, podem não ser suficientes para atingir um nível de exposição na medula óssea e no sangue para induzir uma resposta positiva. Isso também levanta a questão da sensibilidade desses dois testes em outros órgãos além do órgão-alvo (aqui o pulmão). É importante sublinhar a originalidade do nosso trabalho que se baseia num estudo completo do potencial genotóxico/mutagênico in vivo do e-cig. Finalmente, nosso trabalho poderia ser concluído avaliando as mutações genéticas nos órgãos-alvo (ou seja, fígado e pulmão) usando o ensaio de mutação de roedores transgênicos. Também seria interessante estudar outros endpoints não genotóxicos envolvidos na potencial carcinogênese do e-cig, como alterações epigenéticas. Todos esses dados podem levar a uma melhor regulamentação dessas novas alternativas aos cigarros convencionais[36].

Usando os métodos GC/EI-MS e LC/ESI-QTOFMS, este estudo caracterizou 14 carbonilas e níveis de sete carbonilas-alvo em emissões de vaping de e-líquidos com e sem sabor. Os carbonilos identificados são formaldeído, acetaldeído, acetona, propionaldeído, acroleína, butiraldeído, glioxal, metilglioxal, dimetilglioxal, n- butanal, 3 -metil-2-butenal, trans-2-metil-2-butenal, 2-metil-2-pentenal, trans-2-hexenal e benzaldeído. Este estudo demonstrou a formação de carbonilas tóxicas comumente relatadas (por exemplo, formaldeído,

Parecer USP- OS 01/2022-PARTE II GGTAB (Toxicidade) (2782239) SEI 25351.911221/2019-74 / pg. 3601

acetaldeído, acetona, propionaldeído e glioxal) e carbonilas únicas associadas à transformação de produtos químicos aromatizantes durante o vaping (por exemplo, trans-2-hexenal e benzaldeído). Adutos de formaldeído-GSH e trans-2-hexenal-GSH formados por meio de reações de adição 1,2- additon e/ou 1,4-conjugada entre carbonilas e GSH destacaram as espécies de carbonilas reativas associadas ao vaping como uma fonte externa de toxicidade. Os índices globais de eletrofilicidade mostram benzaldeído, acroleína e trans-2-hexenal como os mais reativos entre as carbonilas selecionadas, enquanto o parâmetro de reatividade local suporta que Ccarbonila de carbonilas simples e Ccarbonila e carbonilas insaturadas são mais favoráveis para nucleofílicas. ataques. Uma grande variedade de compostos carbonílicos foi detectada nas emissões de vaping, mas apenas alguns foram relatados. Esses carbonilos emitidos podem representar riscos potenciais à saúde após a inalação, dependendo de sua abundância nas emissões de vaping, bem como sua reatividade química. Mais estudos são necessários para traçar um perfil abrangente dos produtos de emissão de produtos químicos aromatizantes para obter uma melhor compreensão dos possíveis efeitos à saúde associados ao vaping[37].

E-cigarette aerosol mixtures (Ecig-AMs) foram preparados borbulhando aerossol através de phosphate buffered saline (PBS). mesenchymal stem cells (MSCs) de origem humana ou macrófagos derivados de murino foram semeados em superfícies de Titânio (Ti) lisas, ásperas-hidrofóbicas ou ásperas-hidrófilas em meios suplementados com Ecig - AM. Nos macrófagos, a expressão de marcadores inflamatórios foi medida por PCR e o imunofenótipo macrófago caracterizado por citometria de fluxo após 24 horas de exposição. Nas MSCs, a expressão de marcadores osteogênicos e citocinas inflamatórias foi medida por PCR e ELISA, enquanto a atividade da fosfatase alcalina (ALP) foi determinada por ensaio colorimétrico. Ecig -AM polarizou macrófagos primários em um estado pró-inflamatório com maior efeito sobre ecig -AM com aromatizantes e nicotina. A atividade metabólica das MSCs diminuiu de forma dependente da concentração e foi mais forte em Ecig - AM contendo nicotina. As MSCs reduziram a expressão de marcadores osteogênicos em resposta ao Ecig - AM, mas aumentaram a secreção de RANKL, particularmente nas concentrações mais altas de Ecig -AM. O efeito da exposição ao Ecig -AM foi diminuído quando

Parecer USP- OS 01/2022-PARTE II GGTAB (Toxicidade) (2782239) SEI 25351.911221/2019-74 / pg. 3602

macrófagos ou MSCs foram cultivados em substratos hidrofílicos ásperos. Ecig -AM ativou macrófagos em um fenótipo pró-inflamatório e dificultou a diferenciação de MSC para osteoblastos em resposta às superfícies de implantes de Titânio (Ti). Esses efeitos foram potencializados por aromatizantes e nicotina, sugerindo que o uso de cigarro eletrônico pode comprometer a osseointegração dos implantes dentários[38].

O tabagismo aumenta o risco de distúrbios metabólicos devido à combinação de substâncias químicas nocivas, enquanto a nicotina pura pode melhorar a tolerância à glicose. O vapor do cigarro eletrônico contém nicotina e alguns dos produtos químicos nocivos encontrados na fumaça do cigarro em níveis mais baixos. Para investigar como o e - vapor afeta os perfis metabólicos, camundongos machos Balb /c foram expostos a uma dieta rica em gordura (HFD, 43% de gordura, 20 kJ/g) por 16 semanas e e- vapor nas últimas 6 semanas. A high-fat diet (HFD) sozinha dobrou a massa gorda e causou dislipidemia e intolerância à glicose. O E-vapor reduziu a massa gorda em camundongos alimentados com HFD; apenas o e- vapor contendo nicotina melhorou a tolerância à glicose. Em camundongos alimentados com ração, o e- vapor aumentou o teor de lipídios no sangue e no fígado. Alterações nos marcadores metabólicos hepáticos podem ser respostas adaptativas e não causais. Estudos futuros podem investigar como o e- vapor afeta diferencialmente os perfis metabólicos com diferentes dietas. Neste estudo, a exposição ao e- vapor reduziu a massa gorda em camundongos alimentados com ração e HFD, mas mostrou um efeito diferencial no perfil lipídico com diferentes dietas. Em camundongos alimentados com uma dieta balanceada, tende a aumentar os níveis de lipídios no sangue e no fígado. No entanto, em camundongos alimentados com uma dieta rica em lipídios e carboidratos simples, ela tende a reduzir os triglicerídeos, mas aumenta os níveis de non-esterified fatty acids (NEFA) no sangue. Além disso, a inalação de nicotina em baixas doses parece beneficiar a tolerância à glicose em camundongos alimentados com HFD; no entanto, isso não deve ser traduzido para humanos que têm mais fatores de confusão no estilo de vida do que animais de laboratório[39].

Parecer USP- OS 01/2022-PARTE II GGTAB (Toxicidade) (2782239) SEI 25351.911221/2019-74 / pg. 3603

Efeito do aerossol de cigarros eletrônicos durante a lactação no volume e composição do leite[40]

No leite, a exposição ao aerossol do cigarro eletrônico durante a lactação reduziu significativamente o teor de gordura do leite (- 11%, P < 0,0001). O teor de proteína e o volume do leite apresentaram aumentos substanciais (16% e 19%, respectivamente), mas nenhum aumento foi estatisticamente significativo. O teor de lactose do leite não foi afetado pela exposição ao aerossol dos cigarros eletrônicos[40].

Efeito da exposição ao aerossol de cigarros eletrônicos durante a lactação sobre os hormônios[40]

Os níveis de glicose e insulina nas mães não foram afetados pela exposição ao aerossol de cigarros eletrônicos. No entanto, filhotes cujas mães foram expostas ao aerossol de cigarros eletrônicos durante a lactação apresentaram aumento do nível de glicose (+15%, P < 0,01) e redução do nível de insulina (- 29%, P < 0,01) em comparação aos filhotes controle. As mães, mas não os filhotes, que foram expostos ao aerossol de cigarros eletrônicos durante a lactação mostraram um nível significativamente menor de leptina (- 72%, P < 0,005) em comparação com as mães controle. Filhotes de mães que foram expostos ao aerossol de cigarros eletrônicos mostraram um nível significativamente mais alto de T4 (+20%, P < 0,02) em comparação com filhotes de controle. Outros marcadores medidos como corticosterona, adiponectina e T3 não foram alterados pela exposição ao aerossol dos cigarros eletrônicos[40].

Este estudo tem como objetivo investigar o impacto da exposição ao aerossol de cigarros eletrônicos em mães lactantes e filhotes, cujas mães foram expostas. As mães lactantes receberam ar fresco (controle) ou aerossol de cigarros eletrônicos durante a lactação (dia 4-21). A exposição materna ao aerossol de cigarros eletrônicos durante a lactação induziu uma redução significativa (P < 0,0001) no teor de gordura do leite e no nível sérico de leptina (P < 0,005) em comparação com mães controle. Além disso, filhotes cujas mães foram expostas a cigarros eletrônicos durante a lactação apresentaram aumento do nível de glicose, tiroxina e diminuição do nível de insulina. A exposição ao aerossol de cigarros eletrônicos durante a lactação alterou a composição do leite, bem como

Parecer USP- OS 01/2022-PARTE II GGTAB (Toxicidade) (2782239) SEI 25351.911221/2019-74 / pg. 3604

o perfil hormonal e bioquímico em mães e filhotes. Este resultado, se observado em mulheres usuárias de e-cigarros, sugere que o uso de e-cigarros durante a lactação pode ter consequências na produção de leite e perfil hormonal e bioquímico em mães que amamentam e lactentes(40).

Cr, Cu, Fe, Mn e Pb acumularam-se no SNC em níveis comparáveis àqueles previamente associados a efeitos neurotóxicos que vão desde déficits cognitivos e/ou motores a insultos patológicos. Estas acumulações de metal são de significado neurotóxico individualmente. O acúmulo de Cu, Fe, Mn e Pb em níveis neurotóxicos no estriado de camundongos expostos ao aerossol de cigarro eletrônico é preocupante para a saúde cerebral de usuários de cigarro eletrônico e espectadores porque (1) as doses que usamos nesses experimentos com animais são baseadas em níveis de aerossol de cigarro eletrônico e (2) tanto no cérebro do camundongo quanto no humano, o sistema olfativo é altamente conectado ao corpo estriado ventral e dorsal. Além de estar implicado em doenças neurodegenerativas de início tardio, como doença de Parkinson, doença de Huntington, demência frontotemporal e semântica, disfunções e danos ao estriado estão envolvidos em uma miríade de distúrbios neurológicos, incluindo dependência, transtornos bipolares, depressão, transtornos obsessivo-compulsivos e transtornos do espectro do autismo. Aumentos simultâneos de metais podem exacerbar as consequências neurotóxicas devido a interações metal-metal. Os níveis de As, Se e Zn nos animais expostos estavam bem abaixo dos limites neurotóxicos atualmente conhecidos. No entanto, é possível que exposições mais prolongadas ou níveis de exposição mais altos possam resultar na ultrapassagem desses limites(41).

O acúmulo de metal também foi acompanhado pela depleção de metais essenciais no SNC. Notavelmente, dependendo da área do SNC investigada, observamos os mesmos metais sendo aumentado (ambos bioacumulados +50-100 vezes no córtex frontal anterior) ou diminuídos (ambos -26-27% no bulbo olfatório). Para cada metal essencial, a depleção máxima foi observada no bulbo olfatório para Se e Zn, córtex frontal anterior para Mn, mesencéfalo ventral para Zn e medula espinhal para Cu. Entre essas depleções de metais essenciais,

Parecer USP- OS 01/2022-PARTE II GGTAB (Toxicidade) (2782239) SEI 25351.911221/2019-74 / pg. 3605

nenhuma atingiu níveis previamente descritos como neurotóxicos, embora quase para Se e Cu[41].

Em conclusão, o principal risco neurotóxico do uso de cigarro eletrônico identificado neste estudo experimental com animais refere-se ao acúmulo de metal no estriado, no córtex frontal (córtex frontal anterior e córtex motorsomatosensorial) e no mesencéfalo ventral. Essas áreas do SNC conhecidas por serem vulneráveis ao excesso de metal estão envolvidas em distúrbios neurológicos graves (por exemplo, transtorno bipolar e depressão) e doenças neurodegenerativas (por exemplo, Alzheimer, Parkinson e doenças de Huntington) previamente ligadas à dishomeostase de metais[41].

Vaping é sugerido como um fator de risco para a má cicatrização de feridas, semelhante ao tabagismo. No entanto, os mecanismos moleculares e histológicos subjacentes a esta postulação permanecem desconhecidos. Nosso estudo procurou comparar as alterações moleculares e histológicas no retalho cutâneo e no tecido sem retalho entre vaporizadores, fumantes e coortes de controle. O estudo animal de 15 ratos machos Sprague-Dawley foi randomizado para três coortes: controle negativo (n = 5), cigarro eletrônico (n = 5) e cigarro (n = 5) e expostos a seus respectivos tratamentos com monitoramento de cotinina sérica. Após 30 dias, os retalhos de padrão aleatório foram levantados e cicatrizados por 2 semanas, após o que foram coletadas biópsias de pele dos tecidos dos retalhos e não retalhos para reação em cadeia da polimerase com transcrição reversa quantitativa de três genes de cicatrização de feridas selecionados (fator de crescimento transformador β [TGF-β], fator de crescimento endotelial vascular [VEGF], matriz metaloproteinase-1 [MMP-1]); em seguida, foi realizada imuno-histoquímica para expressão de CD68, α-actina de músculo liso observando a densidade de microvasos (MVD) e hibridização in situ para localizar a produção de VEGF. No tecido do retalho, vaping (média [SEM]) (0,61[0,07]) e tabagismo (0,70 [0,04]) foram associados à diminuição da alteração da expressão de VEGF em comparação com os controles (0,91[0,03]) ($p < 0,05$, $p < 0,05$, respectivamente). No tecido sem retalho, apenas o vaping foi associado à diminuição da expressão de VEGF (média [SEM]) (0,81 [0,07]), em comparação com os controles (1,17 [0,10]) ($p < 0,05$) com expressão localizada

Parecer USP- OS 01/2022-PARTE II GGTAB (Toxicidade) (2782239) SEI 25351.911221/2019-74 / pg. 3606

principalmente nos queratinócitos basais e na derme (capilares). A imuno-histoquímica mostrou diminuição da MVD em retalho de tecido de fumantes (0,27[0,06]) e vaping (0,26[0,04]) em comparação com controles pareados (0,65[0,14]) ($p < 0,05$, $p < 0,05$, respectivamente) e diminuição das áreas de fibrose em comparação com controles na histologia macroscópica. Vaping e tabagismo foram associados de forma semelhante à diminuição da expressão de VEGF, MVD e alterações fibróticas no tecido do retalho. Os resultados sugerem angiogênese atenuada por meio da diminuição da expressão de VEGF como um mecanismo para má cicatrização de feridas em ratos expostos ao vaping[42].

Nosso estudo demonstra que tanto o vaping quanto o tabagismo impactam negativamente a expressão de VEGF, MMP-1 e MVD na cicatrização de feridas, sugerindo que a angiogênese prejudicada diminuiu as alterações fibróticas e a desregulação da ECM na fase proliferativa como causa dos resultados ruins de cicatrização de feridas observados em fumantes e teorizado para ocorrer em pessoas que vaporizam. Vaping não deve ser visto como uma alternativa mais segura ao uso de cigarros no contexto da cicatrização de feridas e os pacientes devem ser educados sobre os riscos perioperatórios de cicatrização de feridas do vaping como equivalentes aos usuários de cigarros. Os cirurgiões devem estar atentos ao perguntar aos pacientes sobre o uso de vaping, pois pode não ser mencionado com frequência e pode ter implicações em resultados de cicatrização de feridas piores[42].

Os cigarros eletrônicos, que fornecem nicotina vaporizada, aumentaram drasticamente em popularidade nos últimos anos, apesar de muitas perguntas não respondidas sobre segurança, eficácia na redução da dependência e impacto geral na saúde pública. Outros fatores, como o sexo, também desempenham um papel importante na determinação das respostas comportamentais e neuroquímicas às drogas de abuso. Nesses estudos, buscamos desenvolver um protocolo para autoadministração de nicotina em cigarro eletrônico vaporizado em ratos, como base para entender melhor os diferentes efeitos das vias de exposição à nicotina no comportamento e na função fisiológica. Relatamos um novo método que provoca auto-administração

Parecer USP- OS 01/2022-PARTE II GGTAB (Toxicidade) (2782239) SEI 25351.911221/2019-74 / pg. 3607

robusta de vapor de nicotina em ratos machos e fêmeas. Nossas descobertas indicam que a solução vape de nicotina de 5 mg/ml fornece um alto nível de consistência no comportamento de pressionar a alavanca para machos e fêmeas. Além disso, em ratos machos, descobrimos que o vapor de nicotina do cigarro eletrônico induz níveis sanguíneos semelhantes do principal metabólito da nicotina, a cotinina, aos encontrados com a autoadministração intravenosa de nicotina. Portanto, o padrão respiratório durante a exposição ao vapor em machos leva a níveis semelhantes de ingestão titulada de nicotina com a autoadministração intravenosa de nicotina. Curiosamente, um efeito diferencial foi encontrado nas fêmeas, nas quais as mesmas condições de exposição ao vapor levaram à diminuição dos níveis de cotinina com vapor em comparação com a autoadministração intravenosa. Finalmente, as diferenças na locomoção mediada pela nicotina fornecem suporte adicional aos efeitos fisiológicos da inalação do vapor do cigarro eletrônico. Tomados em conjunto, nossos achados revelam diferenças importantes entre os sexos na ingestão de nicotina com base na via de exposição e estabelecemos ainda um protocolo para a autoadministração de vapor de nicotina em ratos[43].

Em conclusão, desenvolvemos um método robusto e confiável de autoadministração de nicotina por vapor que tem alta relevância translacional para a ingestão humana de cigarros eletrônicos e tabaco. O protocolo de exposição ao vapor demonstrou resultar em níveis sanguíneos comparáveis do metabólito da nicotina, cotinina, em comparação com a autoadministração intravenosa de nicotina. Também encontramos diferenças intrigantes dentro de cada sexo com base na via de ingestão de nicotina, e essas diferenças serão importantes para investigar em estudos futuros para assegurar uma melhor compreensão dos mecanismos subjacentes para a função pulmonar e/ou cerebral. Além disso, será importante em estudos futuros empregar o protocolo de vapor sob condições de exposição de longo prazo e com cartuchos vape sólidos que contenham uma dose mais alta de nicotina para melhor elucidar as mudanças comportamentais e metabólicas que ocorrem com a inalação de nicotina vaporizada. Como a exposição ao vapor não requer manipulações cirúrgicas, este método de entrega também será ideal para examinar uma variedade de idades (por exemplo, jovem, adolescente, adulto jovem, adulto e

Parecer USP- OS 01/2022-PARTE II GGTAB (Toxicidade) (2782239) SEI 25351.911221/2019-74 / pg. 3608

idoso) e efeitos interativos com modelos de doenças (por exemplo, doença de Alzheimer e COVID-19). Por meio desses esforços, as descobertas científicas verificadas podem informar melhor a ciência reguladora do tabaco/nicotina para políticas de controle eficazes e também podem levar a intervenções terapêuticas mais eficazes para a dependência de nicotina(43).

A fumaça do cigarro foi identificada como um importante fator de risco para o desenvolvimento da degeneração macular relacionada à idade (DMRI). Como alternativa aos cigarros convencionais (C-cigarette), os cigarros eletrônicos (E-cigarette) têm sido promovidos globalmente e são amplamente utilizados atualmente. O uso crescente de cigarros eletrônicos levanta preocupações com relação às consequências de curto (2 semanas), médio (3 meses) e longo (8 meses) relacionadas ao tecido retiniano. Neste relatório, um estudo controlado em modelos de camundongos foi conduzido para sondar os efeitos abrangentes do vapor do cigarro eletrônico na retina, no epitélio pigmentado da retina (EPR) e nos tecidos da coroide (1) comparando os efeitos da fumaça do cigarro eletrônico e do cigarro eletrônico vapor de cigarro na retina separadamente e (2) determinar os efeitos do vapor de cigarro eletrônico no EPR e analisar as alterações em relação aos mediadores inflamatórios (IL-1β, TNFα, iNOS) e angiogênicos (VEGF, PEDF) na retina/RPE/coróide por ensaios ELISA. Os dados mostraram que a exposição à fumaça do cigarro C promoveu uma reação inflamatória na retina in vivo. Camundongos expostos ao vapor de cigarro eletrônico (sem nicotina) desenvolveram reações inflamatórias e angiogênicas mais pronunciadas no EPR e coróide em comparação com o tecido da retina, enquanto o vapor de cigarro eletrônico contendo nicotina causou uma reação ainda mais grave. Ambas as reações inflamatórias e pró-angiogênicas aumentaram com a extensão do tempo de exposição. Esses resultados demonstram que a exposição à fumaça do cigarro C é prejudicial à retina. Da mesma forma, a exposição ao vapor do cigarro eletrônico (com ou sem nicotina) aumenta a ocorrência e progressão de estímulos inflamatórios e angiogênicos na retina, o que também pode estar relacionado ao aparecimento de DMRI úmida em humanos(44).

Parecer USP- OS 01/2022-PARTE II GGTAB (Toxicidade) (2782239) SEI 25351.911221/2019-74 / pg. 3609

Avaliar os efeitos biomecânicos e histológicos no reparo do tendão de Aquiles de tabaco queimado inalado versus exposição à nicotina via cigarro eletrônico versus um grupo controle em um modelo animal pequeno (rato Sprague-Dawley). Cinquenta e quatro ratos Sprague-Dawley foram randomizados em 3 grupos: tabaco queimado, cigarros eletrônicos ou controle. Ratos experimentais foram expostos a cigarros de pesquisa ou vapor de cigarro eletrônico em uma câmara de fumar por 4 semanas. A transecção cirúrgica e o reparo do tendão de Aquiles foram então concluídos, seguidos por 2 semanas adicionais de exposição. Os tendões de Aquiles foram colhidos e o teste de tração biomecânica foi realizado. A avaliação histológica foi concluída, incluindo coloração de hematoxilina-eosina, coloração tricrômica e análise imuno-histoquímica para colágeno tipo I e tipo III. O grupo controle apresentou a maior média de carga de tração até a falha, em 41,0 +/- 10,4 (intervalo, 18,3-55,1); a coorte de cigarro teve a segunda maior média, em 37,3 +/- 11,1 (intervalo, 14,0-54,7); e, finalmente, o grupo vaping teve a média mais baixa, em 32,3 +/- 8,4 (intervalo, 17,8-45,1). A análise de variância unidirecional mostrou uma diferença significativa na carga até a falha ao comparar o grupo controle com o grupo do cigarro eletrônico (P = 0,026). Nenhuma diferença estatística foi detectada entre o grupo controle e o grupo do cigarro (P = 0,35) ou entre o grupo do cigarro eletrônico e o grupo do cigarro (P = 0,23). Rigidez e análise histológica qualitativa não mostraram diferença entre os grupos. Esta investigação mostra que, em um modelo de rato, a exposição à nicotina via cigarro eletrônico impede significativamente as propriedades biomecânicas de cicatrização do reparo cirúrgico do tendão de Aquiles. Os resultados indicam que, embora os cigarros eletrônicos sejam frequentemente usados como uma alternativa “mais segura” ao fumo, seu uso pode ter um efeito prejudicial na carga do tendão até a falha[45].

Estudos demonstraram que os aerossóis gerados a partir de cigarros eletrônicos com sabor contêm espécies reativas de oxigênio (ROS), promovendo danos induzidos pelo estresse oxidativo nas células pulmonares. Nosso laboratório investigou o conteúdo de ROS do vapor do cigarro eletrônico gerado a partir de cigarros eletrônicos descartáveis com sabor (barras vape) com e sem nicotina. Especificamente, analisamos barras vape pertencentes a várias categorias de sabor [Tabaco, Fruta Menta, Frutado, Menta/Frio (Gelado), Sobremesas e

Parecer USP- OS 01/2022-PARTE II GGTAB (Toxicidade) (2782239) SEI 25351.911221/2019-74 / pg. 3610

Bebidas/Bebidas] fabricadas por vários fornecedores e com diferentes concentrações de nicotina (0-6,8%). Os aerossóis dessas barras vape foram gerados por meio de um único gerador de aerossol; esses aerossóis foram borbulhados individualmente através de uma solução fluorogênica para sem quantificar as ROS geradas por essas barras em equivalentes de H2O2. Comparamos os níveis de ROS gerados por cada barra vape como um determinante indireto de seu potencial para induzir o estresse oxidativo. Nossos resultados mostraram que a concentração de ROS (M) nos aerossóis produzidos a partir dessas barras vape variou significativamente entre diferentes barras vape com sabor e barras vape com sabor idêntico com concentrações variadas de nicotina. Além disso, nossos resultados sugerem que os produtos químicos aromatizantes e a nicotina desempenham um papel diferencial na geração da produção de ROS em aerossóis de barras vape. Nosso estudo fornece informações sobre os efeitos diferenciais na saúde das barras vape com sabor, em particular os sabores frios (gelados), e a necessidade de sua regulamentação[46].

Nossos resultados mostram que o acetoin (AC) adicionado aos e-líquidos é transferido eficientemente (>90%) para o aerossol, enquanto as eficiências de transferência de 2,3 pentanedione (AP) e diketones 2,4 butanedione (DA) dos e-líquidos são menores (65%), indicando algumas perdas durante os processos térmicos que levam à aerossolização. Embora a degradação térmica de glycerol (VG) possa potencialmente contribuir para DA no aerossol, DA não foi detectada em aerossóis gerados a menos de 16W no cigarro eletrônico usado. Quantidades significativas são produzidas apenas em temperaturas da bobina que são muito mais altas do que normalmente alcançadas durante o vaping. Níveis quantificáveis de DA do propylene glycol (PG) só foram encontrados no aerossol em temperaturas ainda mais altas da bobina, enquanto o 1,3 propanediol (1,3 PD) produziu muito pouco DA em qualquer uma das condições estudadas[47].

Sacarose, glicose e frutose também geraram DA nos aerossóis. Quantidades quantificáveis de DA foram encontradas no aerossol gerado a 10W de e-líquidos contendo sacarose em níveis de 0,05%, a menor concentração estudada. As

Parecer USP- OS 01/2022-PARTE II GGTAB (Toxicidade) (2782239) SEI 25351.911221/2019-74 / pg. 3611

emissões de DA geralmente aumentaram com a concentração do açúcar no e-líquido e com a energia fornecida à bobina. Nossos experimentos indicaram que a glicose e a frutose têm um potencial semelhante à sacarose na geração de DA quando aquecidas. Essas observações são importantes, pois, além da adição direta de açúcar aos e-líquidos, eles podem estar presentes nos e-líquidos se os fabricantes incorporarem extratos naturais de frutas e plantas. Experimentos de pirólise demonstraram que compostos contendo anéis de furanose de cinco membros podem facilmente gerar AP e DA quando aquecidos. Nossas descobertas devem ser consideradas pelos fabricantes que selecionam compostos de sabor para uso em e-líquidos, a fim de minimizar a exposição à dicetona entre usuários de cigarros eletrônicos(47).

As transferências de AC, AP e DA de e-líquidos para aerossóis de cigarros eletrônicos foram quantificadas comparando as concentrações de aerossóis com as concentrações de e-líquidos. A geração térmica de e-líquidos VG, PG ou 1,3 PD foi investigada medindo as emissões de AC, AP e DA em função da temperatura em um cigarro eletrônico. A geração térmica de AC, AP e DA a partir de açúcares foi examinada pela aerossolização de líquidos eletrônicos contendo sacarose, frutose ou glicose em um cigarro eletrônico. A formação pirolítica de AP e DA a partir de uma variedade de sabores comuns foi avaliada usando técnicas de pirólise flash. A eficiência de transferência AC foi > 90%, enquanto AP e DA foram transferidos com menos eficiência (65%) indicando perdas durante a aerossolização. Níveis quantificáveis de DA foram gerados a partir de VG e PG e, em menor grau, 1,3 PD em temperaturas de bobina >300°C. Acima de 350°C AP foi gerado a partir de VG e 1,3 PD, mas não PG. AC não foi gerado a partir de constituintes principais, embora baixos níveis tenham sido gerados pela redução térmica de DA. Aerossóis de e-líquidos contendo sacarose continham níveis quantificáveis (>6 ng/puff) de DA em todas as concentrações de sacarose testadas, com emissões de DA aumentando com o aumento da potência e concentração do dispositivo. 1% de glicose, frutose ou sacarose e-líquidos deram emissões de DA comparáveis. Os compostos do anel furanose também geram DA e AP quando aquecidos a 250°C(47).

Parecer USP- OS 01/2022-PARTE II GGTAB (Toxicidade) (2782239) SEI 25351.911221/2019-74 / pg. 3612

A nicotina é uma substância viciante historicamente consumida pelo fumo e, mais recentemente, pelo uso de dispositivos eletrônicos de vapor. A crescente prevalência e popularidade do vaping leva à necessidade de modelos pré-clínicos de roedores de exposição ao vapor de nicotina e uma melhor compreensão do impacto do vaping em regiões específicas do cérebro, funções corporais e comportamentos. Usamos um modelo de roedor de exposição eletrônica ao vapor de nicotina para examinar as consequências celulares e comportamentais da exposição aguda e repetida ao vapor. Camundongos machos adultos C57BL/6J foram expostos a uma única sessão de 3 horas (exposição aguda) ou cinco sessões diárias (exposição repetida) de vapes intermitentes de 120 mg/ml de nicotina em propileno glicol: glicerol vegetal (PG/VG) ou PG/VG ao controle. A exposição aguda e repetida ao vapor de nicotina não alterou o peso corporal, e ambos os paradigmas de exposição produziram níveis séricos de nicotina e cotinina farmacologicamente significativos no grupo de 120 mg/ml de nicotina em comparação com os controles PG/VG. A exposição aguda ao vapor de nicotina eletrônica aumentou a atividade da amígdala central (CeA), no disparo neuronal individual e na expressão do marcador de atividade molecular (cFos). As alterações na atividade neuronal após exposição aguda não foram observadas após exposição repetida. A exposição aguda e repetida ao vapor de nicotina diminuiu a temperatura corporal central, no entanto, a exposição aguda diminuiu a locomoção, enquanto a exposição repetida aumentou a locomoção. Coletivamente, esses estudos fornecem a validação de um modelo de camundongo de exposição ao vapor de nicotina e evidências importantes de como a exposição ao vapor eletrônico de nicotina produz efeitos diferenciais na atividade neuronal CeA e em funções e comportamentos específicos do corpo, como termorregulação e locomoção[48].

Este estudo teve como objetivo analisar os estágios do dano tecidual pulmonar causado pela exposição à fumaça do cigarro eletrônico (e-cigarette). Os efeitos negativos dos cigarros eletrônicos para a saúde permanecem discutíveis. Vários estudos mostraram os efeitos adversos, mas outros opinam que os cigarros eletrônicos são mais seguros de usar do que seus equivalentes de tabaco. Existe, no entanto, a possibilidade de que os efeitos de longo prazo sobre a

Parecer USP- OS 01/2022-PARTE II GGTAB (Toxicidade) (2782239) SEI 25351.911221/2019-74 / pg. 3613

saúde, como o comprometimento respiratório e até mesmo da função renal, não sejam óbvios no momento. As quantidades aumentadas de radicais livres e citocinas pró-inflamatórias dos cigarros eletrônicos resultam em vários distúrbios fisiológicos, que desencadeiam danos celulares e até a morte celular no corpo. Um estudo experimental foi realizado entre março e setembro de 2019 na Universidade de Airlangga utilizando um grupo controle e um grupo experimental de ratos Wistar machos para avaliar os níveis de malondialdeído, interleucina (IL)-8, IL-10, metaloproteína-8 da matriz e colágeno tipo 2. Os resultados foram obtidos por métodos de coloração imuno-histoquímica em macrófagos alveolares através da coloração de Hematoxilina-Eosina[49].

A exposição à fumaça do cigarro eletrônico aumenta os radicais livres nas vias aéreas através do aumento do malondialdeído. Isso causa modificações nas citocinas pró-inflamatórias encontradas no tecido pulmonar, como IL-6 e IL-8, resultando em alterações na matriz da metaloproteína-8 e iniciando a degradação do colágeno tipo 2. Assim, este estudo mostrou uma via molecular através de seu impacto negativo de curto prazo causado pela fumaça do cigarro eletrônico que modifica o processo inflamatório no tecido pulmonar e desencadeia o aparecimento de danos ao tecido pulmonar[49].

Embora alguns estudos mostrem que o uso de sistemas eletrônicos de administração de nicotina (ENDS) pode melhorar os resultados objetivos e subjetivos em fumantes com DPOC que mudaram para cigarros eletrônicos, não está claro se a exposição ao cigarro eletrônico altera as características patológicas pulmonares e a resposta inflamatória na DPOC. Aqui, empregamos camundongos com superexpressão de βENaC com anormalidade pulmonar semelhante à DPOC e os expusemos a ENDS. Descobrimos que a exposição a ENDS agravou o alargamento do espaço aéreo e a produção de muco em camundongos expressando β ENaCover, o que foi associado ao aumento de MMP12 e Muc5ac, respectivamente. A exposição de ENDS a camundongos aumentou significativamente o número de macrófagos, particularmente em macrófagos M2 no fluido de lavagem broncoalveolar (BAL), apesar de ENDS não induzirem a polarização de macrófagos M2 em uma linhagem de células de macrófagos murinos cultivadas (RAW264.7). Não houve alterações nos

Parecer USP- OS 01/2022-PARTE II GGTAB (Toxicidade) (2782239) SEI 25351.911221/2019-74 / pg. 3614

neutrófilos no fluido BAL pela exposição ao ENDS. As produções múltiplas de citocinas foram aumentadas, incluindo M-CSF, IL-1rα, IL-10 e TGF-β1, no fluido BAL de camundongos quando expostos a ENDS. A coloração de Sirius Red e o ensaio de hidroxiprolina mostraram que camundongos expostos a ENDS exibiram fenótipos fibróticos aumentados em comparação com camundongos de controle. Em conclusão, a exposição ao ENDS aumenta o alargamento do espaço aéreo, a secreção de muco e a fibrogênese em camundongos com DPOC. Isso está associado ao aumento de MMP12, respostas inflamatórias e fenótipo de macrófago M2. Este estudo fornece dados pré-clínicos que implicam que a exposição ao cigarro eletrônico não é segura em pacientes com DPOC que desejam substituir os cigarros tradicionais por ENDS(50).

Além disso, um fenômeno notável em nosso estudo é que o ENDS enriqueceu notavelmente a população de miofibroblastos, sugerindo que o ENDS pode induzir a ativação de miofibroblastos. O mio fibroblasto é o tipo celular predominante responsável pela deposição de matriz extracelular e é considerado um marco nas doenças fibróticas. E observamos que a fibrose pulmonar aumentou em camundongos que receberam exposição ao ENDS. Seria interessante entender se o ENDS pode estimular a diferenciação de fibroblastos em miofibroblastos. Isso pode revelar outro risco potencial de ENDS, pois pode promover o desenvolvimento de fibrose pulmonar por meio da indução da diferenciação de miofibroblastos. Em conclusão, nosso estudo elucida que a exposição ao ENDS eleva as características da DPOC e causa alteração da resposta inflamatória com aumento do número de macrófagos M2. As alterações na resposta inflamatória resultantes do ENDS levam ainda a um aumento da fibrose pulmonar. Nosso estudo nos fornece uma compreensão mais profunda do mecanismo como o ENDS afeta a DPOC. Por fim, embora camundongos superexpressando βENaC sirvam como uma boa espécie exposta a ENDS para indução de modelo animal de DPOC, o efeito de ENDS em camundongos selvagens ainda requer mais investigações(50).

Esses dados destacam alguns pontos-chave que podem auxiliar no desenho de pesquisas futuras, bem como no desenvolvimento de políticas de tabaco. Eles também fornecem informações sobre o impacto molecular desses dispositivos

Parecer USP- OS 01/2022-PARTE II GGTAB (Toxicidade) (2782239) SEI 25351.911221/2019-74 / pg. 3615

populares de administração de nicotina. Descobrimos que cada tipo de exposição ao cigarro eletrônico levou a perfis de metabólitos únicos na circulação de camundongos expostos. Perfis exclusivos podem revelar assinaturas metabolômicas específicas associadas a riscos de doenças; essas assinaturas foram associadas a doenças cardiovasculares e servem como preditores de doença renal crônica(51).

Especificamente, os camundongos JUUL mango e vape pen tinham diferentes níveis plasmáticos de eicosanóides, moléculas biológicas que atuam como ativadores e supressores da inflamação. Os eicosanóides pró e anti-inflamatórios têm sido associados a doenças reumatológicas. Mais recentemente, descobriu-se que as tempestades de eicosanóides potencialmente desempenham um papel no COVID-19 grave. Embora ainda sejam necessárias extensas pesquisas, o envolvimento dos eicosanóides nos processos fisiológicos inflamatórios é preocupante, pois o sistema imunológico se equilibra constantemente entre um estado inflamatório e anti-inflamatório; qualquer interrupção desse equilíbrio, em qualquer direção, é conhecida por levar à patologia e, portanto, à doença(51).

A inalação crônica de aerossóis de cigarro eletrônico induziu assinaturas metabolômicas específicas na circulação, dependendo do dispositivo eletrônico usado, conteúdo de nicotina, aromas, sexo e duração da exposição. Notavelmente, o espaçamento das exposições não teve impacto na assinatura química produzida, enquanto o sexo desempenhou um papel importante, com perfis de metabólitos sistêmicos díspares em homens versus mulheres expostos a aerossóis de cigarros eletrônicos. A inalação diária de aerossóis JUUL levou a inúmeras alterações de metabólitos ocorrendo de maneira específica do sabor quando camundongos foram desafiados com LPS inalado como modelo de pneumonia Gram-negativa, demonstrando que o uso desses dispositivos populares leva à imunomodulação. Finalmente, a composição de cada dispositivo de e-cigarro e e-líquido, bem como a temperatura e a potência aplicada ao e-líquido no processo de vaporização e aerossolização, desempenhou um papel no perfil químico produzido, que por sua vez impactou o perfil metabolômico do anfitrião(51).

Parecer USP- OS 01/2022-PARTE II GGTAB (Toxicidade) (2782239) SEI 25351.911221/2019-74 / pg. 3616

Assim, esses dados demonstram que o tipo de dispositivo eletrônico, os componentes químicos, a duração da exposição e o sexo desempenham papéis críticos na alteração dos perfis metabolômicos. Isso é preocupante, pois perfis únicos podem revelar assinaturas metabolômicas específicas associadas a riscos de doenças; essas assinaturas foram associadas a doenças cardiovasculares e servem como preditores de doença renal crônica. Trabalhos futuros são necessários para entender completamente os efeitos fisiológicos e fisiopatológicos dessas alterações metabolômicas relacionadas à exposição ao aerossol de cigarro eletrônico em humanos(51).

No final de 2019, centenas de usuários de produtos eletrônicos que aerossolizam um líquido para inalação foram hospitalizados com diversos sintomas respiratórios e gastrointestinais. Embora algumas investigações tenham atribuído a doença à presença de acetato de vitamina E em líquidos que também continham tetraidrocanabinol, algumas evidências sugerem que a inalação crônica de dois compostos comuns solventes utilizados em sistemas eletrônicos de entrega de nicotina (ENDS), propilenoglicol (PG) e glicerina vegetal (VG), podem interferir nos componentes lipídicos do surfactante pulmonar e causar ou agravar a lesão pulmonar. A interação entre PG, VG e surfactante pulmonar ainda não é compreendida. Este estudo apresenta um exame das interações moleculares de PG e VG com surfactante pulmonar mimetizado por 1,2-dipalmitoil-sn-glicero-3-fosfocolina (DPPC). A interação de DPPC e PG-VG é estudada por espectroscopia de infravermelho por transformada de Fourier de reflectância total atenuada. Os resultados mostraram que PG e VG alteraram o alinhamento molecular do surfactante DPPC. A orientação do surfactante na superfície do pulmão afeta a tensão superficial na interface ar-água, influenciando assim a respiração. Esses achados sugerem que a aerossolização crônica dos solventes primários na ENDS pode alterar a função do surfactante pulmonar(52).

Os animais foram aclimatados por 12 dias antes de iniciar o experimento. Os ratos foram divididos aleatoriamente em seis grupos que receberam aerossol ECIG por 1 semana (ECIG-1s, n=12), 4 semanas (ECIG-4s, n=12) ou 12

Parecer USP- OS 01/2022-PARTE II GGTAB (Toxicidade) (2782239) SEI 25351.911221/2019-74 / pg. 3617

semanas (ECIG-12s, n=12). Os grupos ECIG foram expostos pelo sistema de exposição de corpo inteiro por 1h/dia, por 7 dias/semana pelo período especificado para cada grupo. Os grupos de controle eram três grupos separados expostos ao ar fresco, n=12 para cada grupo, correspondendo a cada grupo de exposição ao aerossol ECIG (Cont-1w, Cont-4w e Cont-12w)[53].

Durante a fase de aquisição (12 tentativas; 6 tentativas seguidas de 5 minutos de descanso e as 6 tentativas restantes), todos os ratos apresentaram um alto número de erros. Com o tempo, o número de erros diminuiu, indicando aprendizado. Não houve diferença significativa no número de erros cometidos pelo grupo ECIG-1w e ECIG-4w na tentativa de aprendizado, enquanto houve diferença significativa no número de erros no grupo ECIG-12w em comparação ao grupo controle, indicando que a capacidade de aprendizagem foi afetada negativamente neste grupo. Após 30 min da 12ª tentativa, foi realizado o teste de memória de curto prazo. Ratos em todos os grupos de ECIG apresentaram alto número de erros. Os grupos ECIG-4w e ECIG-12w apresentaram números significativamente maiores de erros do que o grupo controle ($p<0,05$). Após 5 e 24 horas da 12ª tentativa, os testes de memória de longo prazo foram realizados. Os animais dos grupos ECIG-4w e ECIG-12w apresentaram números significativamente maiores de erros em comparação com os grupos de controle correspondentes ($p<0,05$) [53].

Para fornecer informações sobre a causa da lesão pulmonar associada ao cigarro eletrônico (Ecig), examinamos os efeitos do propilenoglicol (PG) e do glicerol (G), dois veículos solventes comuns usados para fornecer nicotina/aroma, em marcadores de estresse oxidativo e inflamação em camundongos fêmeas B6C3F1 que foram usados com sucesso na carcinogênese pulmonar induzida pela fumaça do tabaco (TS). Camundongos expostos ao ar e TS foram usados como controles negativos e positivos, respectivamente. Usando LC-MS/MS, mostramos que PG/G sozinho, na ausência de nicotina, aumentou significativamente os níveis de 8-hidroxi-2'-desoxiguanosina (8-OHdG ou seu tautômero 8-oxodG), um biomarcador de dano oxidativo ao DNA, em pulmão e plasma de camundongos; além disso, a adição de nicotina (12 e 24 mg/mL) no líquido do e-cig parece suprimir os níveis de 8-

Parecer USP- OS 01/2022-PARTE II GGTAB (Toxicidade) (2782239) SEI 25351.911221/2019-74 / pg. 3618

oxodG. A exposição a aerossóis de e-cig ou aumentos não significativos induzidos por TS da proteína C reativa plasmática (CRP), um biomarcador de inflamação; no entanto, os níveis de fibronectina (FN), um biomarcador de lesão tecidual, foram significativamente aumentados por aerossóis e-cig ou TS. Embora preliminares, nossos dados mostraram que a exposição a aerossóis de e-cig induziu uma pontuação mais alta de lesão pulmonar do que a exposição ao ar ou ao TS. Nossos resultados indicam que o modelo de camundongo B6C3F1 pode ser adequado para um exame aprofundado do impacto do e-cig na lesão pulmonar associada ao estresse oxidativo e inflamação e este estudo aumenta a evidência crescente de que o uso de e-cig pode levar a danos pulmonares(54).

As medições de espectroscopia de NMR H e C Magic-angle spinning (MAS) in situ foram realizadas em um espectrômetro de NMR Varian-Agilent Inova de diâmetro amplo de 300 MHz usando uma sonda MAS tipo lápis de cerâmica comercial de 7,5 mm, operando em frequências H e C Larmor de 299,969 MHz e 75,430, respectivamente. As amostras foram giradas no ângulo mágico, girando a ~ 3,5 kHz, o que permitiu uma resolução aprimorada nesses sistemas principalmente líquidos. Sequências H (C) de pulso único consistindo em uma largura de pulso π/4 de 2,25 μs (3,5 μs), tempo de aquisição de 999 ms (400 ms) e atraso de reciclo de 5 s (4 s). Normalmente, 2.048 (32.000) repetições foram usadas para coletar os espectros. Todos os espectros foram referenciados externamente para adamantano em 1,82 ppm e 38,48 ppm para H e C, respectivamente. A temperatura experimental foi calibrada com um termômetro externo de etilenoglicol e as mudanças químicas dependentes da temperatura foram avaliadas conforme explorado anteriormente. Dado que as temperaturas experimentais empregadas estão próximas dos pontos de ebulição dos constituintes primários, as pressões de vapor foram plotadas para referência do leitor, onde as constantes de Antoine foram extraídas do Perry's Handbook. Dadas as dimensões do rotor, espera-se que apenas uma minoria das espécies de álcool seja vaporizada durante os experimentos. A natureza vedada do sistema determina que, em temperaturas elevadas, a pressão aumentará. Amostras sólidas de ZrO2 e Cr2O3 (Sigma) foram preparadas pré-tratando os pós sólidos sob vácuo a 350 °C por 4 h. As amostras sólidas foram

Parecer USP- OS 01/2022-PARTE II GGTAB (Toxicidade) (2782239) SEI 25351.911221/2019-74 / pg. 3619

subsequentemente carregadas em rotores NMR seláveis em uma caixa de luvas cheia de N2 seca[55].

O pó de aço inoxidável também foi considerado, mas mesmo a variedade não magnética exibiu propriedades magnéticas quando posicionada próximo ao espectrômetro de NMR, impedindo seu uso no instrumento. Proplieno glicol (Sigma, 99,5%), glicerol (Sigma, 99,9%), 20% 13C-formaldeído (Sigma, água), acetaldeído (Sigma, 99%), acroleína (Thomas) e O2 (Oxarc) foram empregados para estudar. As formulações de líquido de cigarro eletrônico simuladas desejadas foram injetadas no rotor por meio de uma microsseringa antes que a célula de amostra fosse selada. O rotor foi subseqüentemente transferido para uma câmara de carregamento especialmente projetada onde o gás N2 ou O2 foi adicionado nas pressões especificadas. Quantidades de líquidos ENDS foram selecionadas para imitar a quantidade de vapor liberada em uma tragada média (~ 10–50 mg). Deve-se notar que foram empregadas pressões máximas de oxigênio de 76 psig (~ 1 ml STP), o que é drasticamente menor do que a quantidade de oxigênio que passaria pelo dispositivo ENDS (a capacidade típica do pulmão humano é de 4–6 L. A 20 % O2 no ar, equivale a 800 ml de oxigênio). Como mostrado aqui, a disponibilidade de oxigênio está fortemente correlacionada à reatividade, sugerindo que uma maior disponibilidade de oxigênio na condição real pode mitigar uma parte das disparidades no tempo de aquecimento que são mais longas nos experimentos aqui apresentados[55].

Aqui, examinamos a degradação térmica de baixa temperatura de propilenoglicol e glicerol, os principais constituintes dos líquidos ENDS. O monitoramento da via de degradação de baixa temperatura durante um período prolongado de tempo permitiu a detecção de espécies químicas convertidas por abundância natural C NMR e H NMR, que podem representar os tipos de espécies presentes em vapores e aerossóis de ENDS nessas temperaturas. Os resultados demonstram que a degradação dos líquidos ENDS é fortemente dependente da disponibilidade de oxigênio, tanto na presença quanto na ausência de uma superfície catalítica, evidenciado pelo forte efeito da razão gás /C. Quando o oxigênio está disponível, os líquidos ENDS se decompõem a temperaturas abaixo de 200 °C e formam numerosas espécies químicas por meio de um

Parecer USP- OS 01/2022-PARTE II GGTAB (Toxicidade) (2782239) SEI 25351.911221/2019-74 / pg. 3620

mecanismo mediado por radicais iniciado pelo oxigênio molecular. Dentre as espécies formadas, são gerados os ácidos fórmico e acrílico que representam riscos à saúde quando inalados. Além disso, a formação de acetais hemi- e formais é abundante, significando a geração de formaldeído e acetaldeído em aerossóis ENDS. Os perigos do formaldeído em produtos de nicotina aquecidos foram bem estabelecidos, embora a discussão subsequente tenha sugerido que tais perigos nos cigarros eletrônicos são exagerados. Estes novos resultados mostram claramente a presença de tais aldeídos em líquidos ENDS degradados termicamente a baixas temperaturas. Curiosamente, as superfícies simuladas da bobina ENDS não atuam como catalisadores no regime de baixa temperatura indicativo de uma bobina saturada de líquido, evidenciado pela falta de aumento aparente na taxa de decomposição, potencialmente devido à forte ligação da superfície que impede a conversão. O mecanismo mediado por radicais é a explicação mais provável para a ausência de qualquer conversão (incluindo desidratação) quando o oxigênio não está presente. A observação de espécies intermediárias para confirmar esta via pode se manifestar a partir da espectroscopia de ressonância paramagnética eletrônica (EPR) para observar diretamente os radicais ENDS à medida que se formam ou por meio da marcação isotópica de C nos álcoois originais para aumentar a sensibilidade espectral e, portanto, a resolução temporal. Aumentar a sensibilidade em ~ 90 vezes, por exemplo, permitiria potencialmente a observação de espécies intermediárias não radicais de vida relativamente curta que se convertem muito rapidamente nas condições atuais, solidificando as etapas ativas na via. Os resultados descritos aqui destacam a conversão de ENDS em baixas temperaturas para formar compostos tóxicos que podem ser potencialmente inalados em quantidades significativas durante o uso prolongado de dispositivos ENDS de baixa temperatura[55].

A extrapolação in vitro para in vivo (IVIVE) aproveita as atividades biológicas in vitro para prever as exposições in vivo correspondentes, reduzindo potencialmente a necessidade de testes de segurança em animais que são tradicionalmente realizados para apoiar a avaliação de perigos e riscos. A interpretação das previsões IVIVE é afetada por vários fatores, incluindo o tipo de modelo, via de exposição e suposições cinéticas para o artigo de teste e

Parecer USP- OS 01/2022-PARTE II GGTAB (Toxicidade) (2782239) SEI 25351.911221/2019-74 / pg. 3621

escolha do(s) ensaio(s) in vitro que são relevantes para os resultados clínicos. Os cenários de exposição são ainda mais complicados para misturas em que a atividade in vitro pode resultar de um ou mais componentes da mistura. Neste estudo, usamos aerossóis de cigarro eletrônico (CE), uma mistura complexa, para explorar os impactos desses fatores no uso de IVIVE na identificação de perigos, usando modelos farmacocinéticos de código aberto de complexidade variada e dados disponíveis publicamente. Os resultados sugerem que a seleção do ensaio in vitro tem um impacto maior nas estimativas de exposição do que as abordagens de modelagem. Usando ensaios de citotoxicidade, seriam necessárias estimativas de alta exposição (> 1.000 cartuchos EC (cápsulas) ou > 700 mL de líquido EC por dia) para obter os níveis plasmáticos in vivo correspondentes aos dados do ensaio in vitro, sugerindo que a toxicidade aguda seria improvável em cenários típicos de uso. Quando os ensaios mecanísticos (Tox21) foram usados, as estimativas de exposição foram muito mais baixas para o limite inferior, mas a faixa de estimativa de exposição tornou-se mais ampla nas abordagens de modelagem. Esses resultados de prova de conceito destacam os desafios e complexidades do IVIVE para misturas[56].

Nosso estudo de caso explorou o uso de IVIVE na identificação de perigos e avaliação de risco para misturas como aerossóis EC para os quais dados in vivo limitados estão disponíveis. Três aspectos foram investigados: abordagem de modelagem Farmacocinética (PK), manipulação de misturas químicas para modelagem IVIVE e seleção de ensaios in vitro. Compreender como esses aspectos afetam as previsões da exposição necessária para exercer um efeito in vivo e as avaliações subsequentes sobre se um efeito adverso é esperado sob condições típicas os cenários de exposição podem ajudar a orientar a seleção e aplicação de IVIVE. A análise comparativa realizada neste estudo identificou possíveis variáveis de alto impacto nas estimativas de EAD, como o ensaio in vitro e aquelas de menor impacto relativo, como a via de administração na modelagem toxicocinética (TK). Existem várias limitações na generalização dos resultados, por exemplo, o modelo de inalação foi um modelo de gás, não um aerossol. Isso afeta muito a entrega da mistura química e pode fornecer uma estimativa enganosa da quantidade de produto químico que entra no sistema. Além disso, os cenários de dosagem descritos podem não representar padrões

Parecer USP- OS 01/2022-PARTE II GGTAB (Toxicidade) (2782239) SEI 25351.911221/2019-74 / pg. 3622

de uso típicos. Padrões de uso foram escolhidos para simular dois cenários extremos (uso pesado e leve); assim, a EAD prevista em cenários de uso mais típicos pode variar daquelas simuladas. Uma utilidade chave da realização de IVIVE como neste estudo é traduzir o "risco" representado pelo ensaio in vitro no contexto apropriado de risco à saúde humana (exposição). A conversão de unidades de ensaio in vitro para uma dose humana menos abstrata (por exemplo, número de pods EC por dia) muda drasticamente a narrativa dos resultados de citotoxicidade. A relevância para o risco à saúde humana foi ainda mais reforçada considerando os resultados dos ensaios in vitro que têm alvos mecanísticos (subtóxicos) mais diversos e específicos do que os ensaios de citotoxicidade que produziram resultados tanto nas misturas quanto nos aromatizantes químicos individuais. Por exemplo, a atividade química em ensaios in vitro que medem o metabolismo xenobiótico pode apontar para uma eliminação rápida, enquanto a presença de produtos químicos que mostram bioatividade para ensaios endócrinos podem ser candidatos a testes de acompanhamento ou substituição por produtos químicos menos bioativos. Portanto, a identificação de painéis de ensaio in vitro que podem fornecer informações sobre uma diversidade de resultados biológicos será fundamental para alavancar o IVIVE para caracterizar o perigo potencial e a subsequente avaliação de risco(56).

A principal descoberta que relatamos neste trabalho é que a exposição crônica repetitiva, mas não aguda, a aerossóis de cigarro eletrônico rompe a barreira epitelial intestinal, aumenta a suscetibilidade do revestimento intestinal a infecções bacterianas e desencadeia inflamação intestinal. Também mostramos os componentes do e-líquido como os principais culpados. Nós estabelecemos a causalidade usando modelos quase fisiológicos ex vivo de murinos e humanos; a natureza minimalista do sistema de monocamada enteroide polarizada e nossa capacidade de manipulá-lo de maneira fisiologicamente relevante nos permitiu identificar a célula-alvo para lesão induzida por e-cig como a célula epitelial do intestino. É possível que a lesão disruptiva da barreira seja uma consequência direta dos componentes químicos decompostos pelo calor no vapor do e-cig ou seja causada indiretamente por meio de metabólitos secundários ou citocinas geradas a partir de enteroid-derived monolayers (EDMs). Ao usar E. coli invasiva

Parecer USP- OS 01/2022-PARTE II GGTAB (Toxicidade) (2782239) SEI 25351.911221/2019-74 / pg. 3623

em estudos de co-cultura com EDMs, também determinamos que o manuseio de micróbios pelo epitélio intestinal foi fundamentalmente prejudicado após a exposição crônica e repetitiva ao e-cig, resultando em maior infecciosidade e inflamação. Esses achados estão de acordo com estudos anteriores que mostram maior infectividade e inflamação no revestimento epitelial da mucosa oral e do pulmão(57).

Nossos estudos de RNA-seq mostraram três grandes temas inter-relacionados de programas transcricionais alterados. A primeira são as vias relacionadas à resposta celular ao estresse e estímulos que compreendem induções proeminentes de genes que participam das vias de sinalização PPAR e AMPK. A segunda são as vias relacionadas à resposta da mucosa à infecção e inflamação, com indução proeminente de genes que codificam o peptídeo antimicrobiano b-defensinas e regulação negativa de múltiplos genes que modulam a biogênese lisossomal e Tecpr1, que é necessário e suficiente para a eliminação autofágica de micróbios. A regulação positiva dos genes de resposta ao estresse e o padrão muito específico de regulação positiva da b-isoforma das defensinas não são exclusivos do intestino; análises transcriptômicas em epitélio brônquico humano documentaram o mesmo anteriormente. O terceiro e último tema é o de uma regulação positiva equilibrada de genes que dão suporte a vias e processos pró e anti-oncogênicos, sendo os mais proeminentes os genes envolvidos na diferenciação celular, ou seja, queratinas múltiplas. Como uma quantidade suficiente de queratina é necessária para proteção eficiente contra o estresse no epitélio colônico e porque as queratinas desempenham um papel essencial na manutenção da barreira epitelial e sua regulação negativa no tecido intestinal foi correlacionada com a progressão da DII, nossos achados sugerem que os três temas da expressão gênica alterada podem ser consequências inter-relacionadas da resposta ao estresse epitelial a estímulos crônicos (exposição simultânea a e-cig e micróbios) e inflamação(57).

Camundongos de oito semanas de idade (n = 5 ~ 10 por grupo) foram submetidos à exposição de corpo inteiro. Os camundongos de controle foram expostos ao ar ambiente filtrado por HEPA. A fumaça do aerossol do E-cig foi gerada a partir do E-líquido Platinum V2 RED (aroma clássico de tabaco

Parecer USP- OS 01/2022-PARTE II GGTAB (Toxicidade) (2782239) SEI 25351.911221/2019-74 / pg. 3624

contendo 2,4% de nicotina) por uma máquina de fumar Teague (Modelo TE-2, Teague Enterprises, Woodland, CA). O aerossol foi gerado pelo aquecimento de 2 mL de e-líquido. Camundongos receberam exposições de 2 horas por dia durante 5 dias sucessivos por semana, durante um período de 16 semanas. Para o grupo de animais com bloqueio farmacológico de TLR9, os camundongos receberam injeções intraperitoneais do antagonista de TLR9 IRS86933 (5 mg/kg, 5'-TCCTGGAGGGGTTGT-3') ou Ctrl-ODN (5'-TCCTGCAGGTTAAGT-3; IDT, Coralville, IA) duas vezes por semana e 1 h antes da exposição ao ECV. Os camundongos foram sacrificados com pentobarbital sódico (200 mg/kg) por injeção intraperitoneal 24 h após a última exposição. Sangue e tecidos foram coletados e armazenados para ensaios posteriores[58].

No presente estudo, nossos resultados mostram que a exposição ao ECV induz o desenvolvimento de aterosclerose, dano oxidativo ao DNA e ativação de TLR9 em camundongos ApoE −/−, substanciado pelo aumento da expressão de TLR9 em placas ateroscleróticas associadas ao fumo de e-cig da artéria femoral em fumantes de e-cig. Recentemente, foi demonstrado que a sinalização de TLR9 promove a ativação de macrófagos e a restauração de TLR9 na BM estimula a aterogênese em camundongos Tlr9−/− Apoe −/−, sugerindo que as células hematopoiéticas contribuem principalmente para o desenvolvimento da aterosclerose mediada pela ativação de TLR9. Descobrimos que os monócitos clássicos periféricos exibiram aumento de TLR9 MFI e na placa aterosclerótica os macrófagos são um tipo principal de células que expressam TLR9. A inativação farmacológica de TLR9 pode atenuar a ativação de TLR9 desencadeada por mtDNA em macrófagos e aliviar a aterosclerose in vivo[58].

A exposição à nicotina aumenta a liberação de glutamato em parte por meio de efeitos estimulatórios nos receptores nicotínicos de acetilcolina pré-sinápticos (nAChRs). Para avaliar o impacto do uso crônico de (e) cigarro eletrônico (ECN) nessas vias de dependência de drogas, expusemos camundongos C57BL/6 a três tipos de exposição a inalantes por 3 meses; 1) aerossol de cigarro eletrônico gerado a partir de líquidos contendo nicotina (ECN), 2) aerossol de cigarro eletrônico gerado a partir de líquidos contendo produtos químicos veiculares sem nicotina (Veh) e 3) somente ar (AC). Nós investigamos os efeitos da exposição

Parecer USP- OS 01/2022-PARTE II GGTAB (Toxicidade) (2782239) SEI 25351.911221/2019-74 / pg. 3625

diária ao cigarro eletrônico nos níveis proteicos de α7 nAChR e α4/β2 nAChR, expressão gênica e níveis proteicos de transportadores astrogliais de glutamato, incluindo o transportador de glutamato-1 (GLT-1) e o antiportador cistina/glutamato (xCT), em córtex frontal (FC), corpo estriado (STR) e hipocampo (HIP). Descobrimos que a inalação crônica de ECN aumentou α4/β2 nAChR em todas as regiões do cérebro e aumentou a expressão de α7 nAChR no FC e STR. O mRNA relativo total do GLT-1 e a expressão da proteína foram diminuídos no STR. Além disso, as isoformas GLT-1 (GLT-1a e GLT-1b) foram reguladas negativamente no STR no grupo ECN. No entanto, a inalação de aerossol de cigarro eletrônico reduziu a expressão de xCT em STR e HIP em comparação com os grupos AC e Veh. O grupo ECN apresentou aumento do fator neurotrófico derivado do cérebro no STR em comparação com os grupos controle. Finalmente, a espectrometria de massa detectou altas concentrações do metabólito da nicotina, cotinina, no FC e STR no grupo ECN. Este trabalho demonstra que a inalação crônica de nicotina em aerossóis de cigarro eletrônico altera significativamente a expressão de nAChRs e transportadores astrogliais de glutamato em regiões específicas do cérebro mesocorticolímbico. Nosso trabalho revela que uma exposição clínica e fisiológica a nicotina através da exposição ao aerossol do cigarro eletrônico induziu alterações na expressão de receptores nicotínicos e transportadores astrogliais de glutamato no sistema mesocorticolímbico. Essas alterações podem mediar o início e o desenvolvimento da dependência da nicotina. Além disso, esses efeitos podem levar à plasticidade neuronal e à neuroadaptação sináptica. Mais pesquisas são necessárias para estudar a correlação entre as alterações nos receptores nicotínicos e nos transportadores de glutamato com a homeostase glutamato/dopamina nas regiões de recompensa do cérebro mesocorticolímbico. Mais investigações são necessárias para estudar as interações entre o sistema glutamatérgico e os receptores nicotínicos em animais expostos à nicotina[59].

As amostras foram preparadas coletando aerossóis de cigarro eletrônico gerados a partir de diferentes líquidos eletrônicos, que consistem em propylene glycol (PG), vegetable glycerin (VG) e nicotina. Por variação do número de tragadas e teor de nicotina, a toxicidade das amostras de cigarro eletrônico foi sistematicamente investigada in vitro e in vivo. Amostras de cigarro eletrônico

Parecer USP- OS 01/2022-PARTE II GGTAB (Toxicidade) (2782239) SEI 25351.911221/2019-74 / pg. 3626

geraram ROS, estresse oxidativo induzido, produção de citocinas pró-inflamatórias e citotoxicidade em células THP-1 e células BEAS-2B. Além disso, amostras de cigarros eletrônicos induziram estresse e expressão de NF- κB no pulmão de animais após exposição por aspiração orofaríngea. Eles também induziram inflamação pulmonar aguda, incluindo infiltração de neutrófilos, produção de IL-1β e expressão de um marcador de estresse oxidativo, a heme oxigenase-1. A citotoxicidade induzida por PG e VG depende do número de puffs, e PG induziu maior citotoxicidade do que VG. Observou-se citotoxicidade independente e dependente da concentração para a nicotina, e efeitos protetores da nicotina também foram observados. A toxicidade das amostras de cigarro eletrônico foi, pelo menos em parte, devido à geração de ROS abióticos e aldeídos, que foram gerados durante os processos de aerossolização pelo dispositivo de cigarro eletrônico. Esses resultados sugeriram que o estresse oxidativo, a ativação da via pró-inflamatória (por exemplo, NF- κB, inflamassoma NLRP3) e a morte celular estavam envolvidos na inflamação pulmonar aguda induzida por cigarro eletrônico, o que forneceu informações valiosas para entender a causa da EVALI[60].

O uso de cigarro eletrônico (e-cigarette) tem sido associado a casos recentes de lesões pulmonares agudas em mais de 2.000 pacientes e dezenas de mortes nos Estados Unidos, no entanto, o mecanismo que leva à lesão pulmonar não é certo, embora partículas ultrafinas, metais pesados, voláteis compostos orgânicos e outros ingredientes nocivos foram implicados. Para avaliar sistematicamente a toxicidade do cigarro eletrônico, geramos aerossóis de cigarro eletrônico variando o número de tragadas (20 a 480), o conteúdo de nicotina (0 a 24 mg/mL) e coletamos amostras de cigarro eletrônico por meio de um sistema impinger para ensaios biológicos. A concentração calculada das amostras variou de 1,96 a 47,06 mg/ mL. Macrófagos diferenciados com monócitos THP 1, células epiteliais brônquicas BEAS-2B, camundongos C57BL/6 de tipo selvagem e camundongos transgênicos NF - κB - luc foram usados para testar os efeitos dessas amostras. Amostras de cigarro eletrônico mostraram citotoxicidade para células THP-1 e BEAS-2B in vitro, levando ao aumento do estresse oxidativo, produção de citocinas inflamatórias com ou sem nicotina e morte celular. Além disso, o aerossol gerado a partir do PG é mais

Parecer USP- OS 01/2022-PARTE II GGTAB (Toxicidade) (2782239) SEI 25351.911221/2019-74 / pg. 3627

tóxico do que o VG. A toxicidade das amostras de cigarro eletrônico é, pelo menos parcialmente, devido às espécies reativas de oxigênio e aldeídos, que são gerados durante os processos de aerossolização pelo dispositivo de cigarro eletrônico. Após camundongos NF - κB - luc expostos a amostras de cigarros eletrônicos por aspiração orofaríngea, expressões de NF- κB foram observadas de forma dose-resposta com ou sem nicotina. Além disso, as amostras de cigarro eletrônico induziram infiltração de neutrófilos, produção de IL-1β, expressão do marcador de estresse oxidativo heme oxigenase-1 em camundongos C57BL/6 de tipo selvagem. Esses resultados sugerem que o estresse oxidativo, a ativação pró-inflamatória da via NF- κB e a morte celular estão envolvidos na inflamação pulmonar aguda induzida por aerossol de cigarro eletrônico[60].

Sabe-se que uma história de tabagismo crônico aumenta o risco de síndrome do desconforto respiratório agudo (SDRA), mas os riscos correspondentes associados ao uso crônico de cigarros eletrônicos são amplamente desconhecidos. O gene do sítio cromossômico frágil, WWOX, é altamente suscetível ao estresse genotóxico de exposições ambientais e, portanto, um gene candidato interessante para o estudo de doenças pulmonares relacionadas à exposição. Pulmões colhidos de ex-fumantes/nunca fumantes exibiram uma diminuição de 47% nos níveis de mRNA de WWOX. A exposição ao vapor de cigarro eletrônico contendo nicotina resultou em uma diminuição média de 57% nos níveis de mRNA de WWOX em relação aos controles tratados com veículo. Em estudos separados, camundongos WWOX knockout (KO) específicos para endotélio (EC) versus controle WWOX flox foram examinados sob condições de produção de SDRA. Camundongos EC WWOX KO exibiram níveis significativamente maiores de vazamento vascular e lesão pulmonar histológica. ECs foram isolados de pulmões digeridos de camundongos EC WWOXKO não tratados usando classificação por citometria de fluxo para células CD311 CD452. Estes foram cultivados em cultura, confirmadas como deficientes em WWOX por RT-PCR e Western blotting, e analisadas por detecção de impedância de células elétricas, bem como um ensaio FITC dextran transwell para suas propriedades de barreira durante exposição a Staphylococcus aureus ou LPS resistente à meticilina. Os ECs WWOX KO demonstraram declínios significativamente maiores na função de barreira em relação às células dos controles WWOX flox

Parecer USP- OS 01/2022-PARTE II GGTAB (Toxicidade) (2782239) SEI 25351.911221/2019-74 / pg. 3628

durante o tratamento com S. aureus ou LPS resistente à meticilina, conforme medido pela detecção de impedância elétrica da célula e pelo ensaio transwell. O aumento do risco de SDRA observado em fumantes crônicos pode estar mecanicamente ligado, pelo menos em parte, à baixa regulação pulmonar de WWOX, e esse fenômeno também pode se manifestar em um futuro próximo em usuários crônicos de cigarros eletrônicos(61).

Os elementos nos aerossóis EC vêm de fluidos eletrônicos e unidades de atomização. Geralmente, os elementos são transferidos de forma mais eficiente para aerossóis feitos com ECs de segunda/terceira geração, embora o silício e o estanho também sejam transferidos bem em produtos cartomizadores. Nos produtos de segunda/terceira geração, a transferência tornou-se mais eficiente à medida que a potência aumentava. O arsênico e o selênio foram os mais potentes dos oito produtos químicos testados no ensaio MTT, e o tetracloreto de selênio 10 nM induziu estresse oxidativo e nucleolar em concentrações nanomolares em células BEAS-2B, mas não em hPFs. As concentrações de selênio que induzem o estresse oxidativo in vitro estão dentro da faixa encontrada em aerossóis EC; no entanto, a toxicidade in vivo será afetada por fatores não avaliados neste estudo, incluindo: especiação, toxicidade da mistura, exposição da interface ar-líquido e topografia do usuário. A exposição humana a elementos EC pode ser reduzida regulando (diminuindo) a potência EC para minimizar a transferência de elementos para aerossóis e melhorando a pureza de PG e G(62).

A identificação e quantificação de elementos em propilenoglicol (PG), glicerina (G), fluidos de recarga antes e após o uso e aerossóis foram feitas usando espectrometria de emissão óptica de plasma acoplado indutivamente. A citotoxicidade e o estresse oxidativo foram avaliados por meio de ensaios in vitro. Sete elementos estavam presentes em PG, G e fluidos de recarga populares e foram transferidos para aerossóis feitos com ECs. O selênio estava em todos os produtos (0,125–0,292 mg/L), enquanto o arsênico, o alumínio e o estanho estavam frequentemente nas amostras de solvente e fluido de refil em concentrações mais baixas. Ferro, cromo, cobre, níquel, zinco e chumbo só foram detectados no fluido após o uso do CE, indicando que vieram de

Parecer USP- OS 01/2022-PARTE II GGTAB (Toxicidade) (2782239) SEI 25351.911221/2019-74 / pg. 3629

atomizadores aquecidos. Elementos transferidos de forma mais eficiente para aerossóis feitos com ECs de segunda/terceira geração. Dos elementos no fluido, selênio e arsênico foram os mais citotóxicos para células epiteliais brônquicas humanas (BEAS-2B) e fibroblastos pulmonares no ensaio de brometo de 3-(4,5-dimetiltiazolil-2)-2,5-difeniltetrazólio. O selênio aumentou a produção de superóxido nas mitocôndrias e nucléolos e elevou a selenoproteína H nos nucléolos de células BEAS-2B nas concentrações encontradas em aerossóis EC (10 nM ou 0,002 mg/L). Os elementos nos aerossóis EC vieram tanto de e-fluidos quanto de unidades de atomização. Nos produtos de segunda/terceira geração, a transferência tornou-se mais eficiente à medida que a potência aumentava. Respostas in vitro ocorreram em concentrações de selênio encontradas em alguns aerossóis EC. A exposição humana a elementos químicos em CEs pode ser reduzida regulando (diminuindo) a potência permitida do CE e melhorando a pureza de PG e G[62].

PG, G, fluidos de recarga e fluidos eletrônicos continham elementos químicos potencialmente tóxicos que se transferiam para aerossóis. A transferência foi mais eficiente em produtos EC de segunda e terceira geração e aumentou à medida que a potência aumentou. O selênio e o arsênio foram os mais citotóxicos dos elementos testados no ensaio do brometo de 3-(4,5-dimetiltiazolil-2)-2,5-difeniltetrazólio. Estresse oxidativo induzido por tetracloreto de selênio em células BEAS-2B, mas não em fibroblastos pulmonares humanos. Todos os fluidos continham selênio acima da concentração que induziu o estresse oxidativo nas células epiteliais brônquicas humanas. O selênio aumentou o superóxido nas mitocôndrias e nucléolos e aumentou a selenoproteína H, uma proteína de ligação ao DNA responsiva a redox que é regulada positivamente pelo superóxido e um indicador de estresse nucleolar. Usuários de CE estão expostos a elementos em aerossóis, que podem, com a exposição crônica, contribuir para doenças associadas ao estresse oxidativo[62].

Cigarros eletrônicos (e-cigarros) e produtos de aquecimento de tabaco (THPs) reduziram o teor de substâncias tóxicas e surgiram recentemente como uma alternativa potencialmente mais segura aos cigarros combustíveis. Para entender se a exposição reduzida a tóxicos está associada a reduções nas

Parecer USP- OS 01/2022-PARTE II GGTAB (Toxicidade) (2782239) SEI 25351.911221/2019-74 / pg. 3630

respostas biológicas, há necessidade de estudos in vitro pré-clínicos de alta qualidade. Aqui, investigamos a resposta citotóxica de células endoteliais da veia umbilical humana a extratos aquosos de aerossol (AqE) de cigarro convencional e AqEs altamente concentrados de cigarros eletrônicos (duas gerações de atomizadores) e THPs (duas variantes). Todas as amostras AqE foram geradas por uma metodologia padronizada e caracterizada por nicotina, propileno glicol e glicerol vegetal(63).

O cigarro AqE causou uma redução máxima de 100 ± 0,00 % na viabilidade celular na dose de 35 % (2,80 baforadas) em oposição a 96,63 ± 2,73 % em 50 % (20 baforadas) e 99,85 ± 0,23 % em 75 % (30 baforadas) para as duas variantes de THP (glo Bright Tobacco, glo Rich Tobacco) e 99,07 ± 1,61% no cigarro eletrônico puro ePen2.0 (200 tragadas). A AqE dos cigarros eletrônicos restantes resultou em uma resposta à dose incompleta ou não provocou nenhuma resposta. Os métodos utilizados foram adequadamente sensíveis não apenas para diferenciar entre aerossóis de cigarro, THP e cigarro eletrônico, mas também para distinguir entre produtos dentro de cada categoria de produto(63).

A área de avaliação toxicológica da próxima geração de produtos de tabaco e nicotina, em particular cigarros eletrônicos e THPs, ainda precisa de estudos e evidências mais consistentes e abrangentes para informar decisões regulatórias sobre o status de cigarros eletrônicos e THP como um potencial alternativa mais segura ao fumo convencional. Neste processo contínuo, reconhecemos a necessidade e compartilhamos nossa abordagem para padronização de metodologias de geração de AqE e caracterização química das amostras de teste de AqE usadas para testes in vitro. Em última análise, isso não apenas facilitará a comparação de dados gerados por diferentes laboratórios, mas também aumentará nossa confiança nos dados toxicológicos in vitro associados como um todo e melhorará quaisquer estratégias de teste futuras no campo da ciência do cigarro eletrônico e do aerossol THP(63).

Recentemente, foi demonstrado que cerca de 39% das mulheres grávidas (em cerca de 1.000) usam cigarros eletrônicos durante a gravidez. De acordo com um relatório do CDC, cerca de 7% das mulheres em certas regiões dos EUA

Parecer USP- OS 01/2022-PARTE II GGTAB (Toxicidade) (2782239) SEI 25351.911221/2019-74 / pg. 3631

relataram que usaram cigarros eletrônicos antes, durante ou após a gravidez. Este estudo translacional revela que a exposição materna durante a gravidez a aerossóis de e-cig, com ou sem nicotina, induz miogênese com remodelamento desregulado da MEC de maneira dependente do sexo que pode surgir de desregulação induzida por e-cig da expressão de PAI-1/MMP-9, que por sua vez pode resultar em uma predisposição aumentada para fibrose pulmonar/doenças pulmonares intestinais em filhos adultos. Esses achados contribuem substancialmente para o corpo emergente da literatura que conclui que o e-cig vaping durante a gravidez não é uma alternativa segura ao cigarro/tabaco e aumenta a propensão para complicações pulmonares mais tarde na vida(64).

O vaping de cigarro eletrônico (e-cig) é uma preocupação séria, já que muitas mulheres grávidas que usam vape o consideram seguro. No entanto, pouco se sabe sobre os efeitos nocivos da exposição pré-natal ao e-cig na prole adulta, especialmente na deposição de matriz extracelular (ECM) e na miogênese nos pulmões da prole. Avaliamos as implicações bioquímicas e moleculares da exposição materna durante a gravidez a aerossóis de e-cig na prole adulta de ambos os sexos, com foco particular em remodelação e miogênese da MEC pulmonar. Camundongos CD-1 grávidas foram expostos a aerossóis de e-cig com ou sem nicotina, durante toda a gestação, e os pulmões foram coletados de descendentes machos e fêmeas adultos. Em comparação com o grupo de controle exposto ao ar, camundongos fêmeas expostos a aerossóis de e-cig, com ou sem nicotina, demonstraram maior abundância de proteína pulmonar de LEF-1 (fator de ligação ao intensificador linfóide 1), fibronectina e E-caderina, enquanto alteração dos níveis de E-caderina e PPARg (receptor g ativado por proliferador de peroxissoma) foram observados apenas em machos expostos a aerossóis de cigarro eletrônico com nicotina. Além disso, os mRNAs lipogênicos e miogênicos foram desregulados na prole adulta de maneira dependente do sexo. O PAI-1 (inibidor do ativador do plasminogênio-1), um dos reguladores da ECM, aumentou significativamente em fêmeas expostas pré-natalmente a aerossóis de e-cig com nicotina e em machos expostos a aerossóis de e-cig em comparação com animais de controle expostos ao ar. MMP 9 (matrix metaloproteinase 9), um alvo a jusante do PAI-1, foi regulado negativamente em ambos os sexos expostos a aerossóis de e-cig com nicotina. Não foram

Parecer USP- OS 01/2022-PARTE II GGTAB (Toxicidade) (2782239) SEI 25351.911221/2019-74 / pg. 3632

observadas diferenças na histologia pulmonar entre nenhum dos grupos de tratamento. No geral, camundongos adultos expostos pré-natalmente a aerossóis de e-cig podem estar predispostos a desenvolver doença pulmonar mais tarde na vida. Assim, esses achados sugerem que o vaping durante a gravidez é inseguro e aumenta a propensão para doenças pulmonares intersticiais na vida adulta(64).

Balb /c foram distribuídos aleatoriamente; grupo controle (recebeu ar fresco, sensibilização com ovalbumina (Ova) e desafio salino), grupo E-Cig (recebeu aerossol E-Cig, sensibilização Ova e desafio salino), grupo Ova S/C (recebeu ar fresco, sensibilização Ova e Ova desafio) e grupo E-Cig + Ova S/C. Líquido de lavagem broncoalveolar (BALF) e tecido pulmonar foram avaliados para células inflamatórias e mediadores inflamatórios, respectivamente. A exposição ao aerossol E-Cig aumentou significativamente o número de todos os tipos de células inflamatórias no LBA ($p < 0,05$). Além disso, o aerossol E-Cig reduziu os níveis de fator de crescimento transformador (TGF)-β1 e metaloproteinase de matriz (MMP)-2 no homogenato de tecido pulmonar ($p < 0,05$). A combinação de aerossol E-Cig e Ova S/C aumentou o recrutamento de células inflamatórias das vias aéreas, especialmente neutrófilos, eosinófilos e linfócitos ($p < 0,05$), aumentou o nível de interleucina (IL)-13 e reduziu o nível de TGF-β1 ($p < 0,05$). A exposição ao aerossol E-Cig induziu inflamação das vias aéreas em camundongos de controle e modelo murino de asma acionado por alérgenos. A resposta inflamatória induzida pelo E-Cig foi ligeiramente maior no modelo murino de asma induzida por alérgenos do que em animais saudáveis(65).

JUUL, um sistema eletrônico de entrega de nicotina (ENDS), que apareceu pela primeira vez no mercado dos EUA em 2015, controlou mais de 75% das vendas de ENDS nos EUA em 2018. Os dispositivos do tipo JUUL são atualmente a forma mais comum de ENDS entre os jovens em os EUA. Em contraste com a nicotina de base livre contida nos cigarros e outros ENDS, o JUUL contém altos níveis de sal de nicotina (35 ou 59 mg/mL), cujos efeitos celulares e moleculares nas células pulmonares são amplamente desconhecidos. No presente estudo, avaliamos a toxicidade in vitro dos aerossóis com sabor de crème brûlée JUUL em 2 tipos de linhagens de células epiteliais brônquicas humanas (BEAS-2B,

Parecer USP- OS 01/2022-PARTE II GGTAB (Toxicidade) (2782239) SEI 25351.911221/2019-74 / pg. 3633

H292) e uma linha celular de macrófagos murinos (RAW 264.7). Células epiteliais pulmonares humanas e macrófagos murinos foram expostos a aerossóis com sabor de crème brûlée JUUL na interface ar-líquido (ALI) por 1 h, seguido por um período de recuperação de 24 h. Integridade da membrana, citotoxicidade, liberação extracelular de espécies de nitrogênio e espécies reativas de oxigênio, morfologia celular e expressão gênica foram avaliadas. O aerossol com sabor de creme brûlée continha concentrações elevadas de ácido benzóico (86,9 µg /puff), um irritante respiratório bem estabelecido. Em células BEAS-2B, o aerossol sabor crème brûlée diminuiu a viabilidade celular (≥ 50%) e aumentou a produção de óxido nítrico (NO) (≥ 30%), bem como a expressão do gene iNOS. O aerossol com sabor de creme brûlée não afetou a viabilidade das células H292 ou macrófagos RAW, mas aumentou a produção de espécies reativas de oxigênio (ROS) em ≥ 20% em ambos os tipos de células. Enquanto o aerossol com sabor de crème brûlée não alterou os níveis de NO nas células H292, os macrófagos RAW expostos ao aerossol com sabor de crème brûlée apresentaram diminuição de NO (≥ 50%) e regulação negativa do gene iNOS, possivelmente devido ao aumento de ROS. Além disso, o aerossol com sabor de crème brûlée desregulou a expressão de vários genes relacionados à biotransformação, inflamação e remodelação das vias aéreas, incluindo CYP1A1, IL-6 e MMP12 em todas as 3 linhagens celulares. Nossos resultados indicam que o aerossol com sabor de crème brûlée causa toxicidade celular específica para as células pulmonares. Este estudo contribui para fornecer evidências científicas para a regulamentação de produtos à base de sal de nicotina[66].

Descobrimos que, para um protocolo fixo de tragadas, é improvável que a forma de nicotina influencie o rendimento em qualquer cenário prático atual (ou seja, níveis reais de energia do usuário). No entanto, embora a forma não afete o rendimento, pode afetar a entrega de nicotina ao sangue. Até o momento, a pesquisa disponível sobre o efeito da forma de nicotina na liberação de nicotina mostra resultados contraditórios, possivelmente devido aos diferentes métodos usados. Além disso, na medida em que a forma da nicotina modifica a experiência sensorial, ela também pode influenciar o comportamento de tragar e inalar e, portanto, a exposição. Por exemplo, estudos anteriores mostraram que

Parecer USP- OS 01/2022-PARTE II GGTAB (Toxicidade) (2782239) SEI 25351.911221/2019-74 / pg. 3634

os usuários modificaram seu comportamento de tragar (ou seja, menor duração e volume da tragada) ao usar PG em vez de líquidos à base de VG, provavelmente devido à experiência sensorial. Especulamos que a forma de nicotina pode desempenhar um papel semelhante; por exemplo, os usuários podem diminuir a intensidade da tragada ao usar nicotina de base livre e, assim, obter menos nicotina. Estudos clínicos controlados sobre o impacto da forma no comportamento de fumar e na exposição podem abordar essas questões(67).

Neste estudo, examinamos sistematicamente o efeito da forma de nicotina no rendimento de nicotina para vários poderes e veículos líquidos. Um ECIG foi usado para gerar aerossóis em potências variadas (5–45 W) a partir de soluções líquidas que continham nicotina de base livre ou protonada em concentração de 15 mg/g, com um veículo líquido consistindo de propilenoglicol (PG) ou glicerina vegetal (VG), resultando em quatro soluções diferentes (base livre/PG, base livre/VG, protonado/PG e protonado/VG). O rendimento de nicotina foi quantificado usando cromatografia gasosa-espectrometria de massa. Os rendimentos de nicotina não foram influenciados pela forma de nicotina em nenhuma condição investigada. Em cada nível de potência, os líquidos à base de PG resultaram em aproximadamente o dobro do rendimento de nicotina dos líquidos à base de VG. As concentrações de nicotina nos aerossóis corresponderam às dos líquidos originais para as condições PG e VG. O aumento da potência levou a um maior rendimento de nicotina em todas as condições. A quantidade de nicotina emitida por um ECIG é independente se a nicotina é de base livre ou protonada, no entanto, o veículo líquido tem um forte efeito no rendimento. Os regulamentos destinados a limitar as emissões de nicotina devem considerar não apenas a concentração de nicotina, mas também o veículo líquido e a potência do dispositivo(67).

Apesar do uso generalizado de cigarros eletrônicos, também conhecidos como e-cigarros, e dos efeitos cardíacos adversos propostos pela nicotina, os efeitos prejudiciais dos cigarros eletrônicos no coração não são bem conhecidos. Este estudo examina os efeitos prejudiciais dos cigarros eletrônicos com nicotina em doses que produzem nicotina e cotinina circulantes em níveis semelhantes aos encontrados em fumantes habituais e uma dieta rica em gordura (HFD) na

Parecer USP- OS 01/2022-PARTE II GGTAB (Toxicidade) (2782239) SEI 25351.911221/2019-74 / pg. 3635

estrutura e função cardíaca em um modelo comumente usado de obesidade induzida por dieta (DIO). Camundongos C57BL/6J em um HFD foram expostos a cigarro eletrônico na presença (2,4% de nicotina) ou ausência (0% de nicotina) de nicotina e aerossol salino por 12 semanas. Os dados ecocardiográficos demonstraram uma diminuição na fração de encurtamento do ventrículo esquerdo (LV), fração de ejeção do VE e velocidade de encurtamento da fibra circunferencial (VCF) em camundongos tratados com cigarro eletrônico (2,4% de nicotina) em comparação com cigarro eletrônico (0% de nicotina) ou camundongos expostos a solução salina. Cardiomiócitos (CMs) de camundongos tratados com Ecigarro (2,4% de nicotina) exibiram anormalidades do VE, incluindo acúmulo de lipídios (esteatose ventricular), desarranjo e destruição miofibrilar e hipertrofia mitocondrial, conforme revelado por microscopia eletrônica de transmissão. Os efeitos prejudiciais dos cigarros eletrônicos (2,4% de nicotina) na estrutura e função cardíaca foram acompanhados por aumento do estresse oxidativo, níveis plasmáticos de ácidos graxos livres, apoptose CM e inativação da proteína quinase ativada por AMP e ativação de seu alvo a jusante, acetil- CoA-carboxilase. Nossos resultados indicam efeitos adversos profundos dos cigarros eletrônicos (2,4% de nicotina) no coração de camundongos obesos e levantam questões sobre a segurança do uso de cigarros eletrônicos com nicotina[68].

A maioria dos usuários de cigarro eletrônico (e-cigarette) também fuma cigarros de tabaco. Devido à relativa novidade desse hábito, muito pouco se sabe sobre o impacto do vaping na saúde pulmonar, menos ainda sobre as possíveis interações do uso duplo de cigarro eletrônico e cigarro de tabaco. Portanto, usamos modelos de camundongos bem estabelecidos para investigar o impacto da exposição dupla aos vapores do cigarro eletrônico e à fumaça do cigarro na homeostase pulmonar. Grupos de camundongos BALB/c fêmeas foram expostos ao ar ambiente, somente fumaça de tabaco, apenas vapores de cigarro eletrônico sem sabor e sem nicotina ou fumaça de tabaco e vapores de cigarro eletrônico. Além disso, como a fumaça do tabaco e os vapores do cigarro eletrônico afetam os processos circadianos nos pulmões, grupos de camundongos foram sacrificados em dois momentos diferentes durante o dia. Descobrimos que camundongos duplamente expostos tinham expressão

Parecer USP- OS 01/2022-PARTE II GGTAB (Toxicidade) (2782239) SEI 25351.911221/2019-74 / pg. 3636

alterada do gene circadiano do pulmão em comparação com camundongos expostos apenas à fumaça do tabaco. Camundongos duplamente expostos também apresentaram frequências diferentes de células dendríticas, macrófagos e neutrófilos no tecido pulmonar em comparação com camundongos expostos apenas à fumaça do tabaco, observação válida também para linfócitos B e linfócitos T CD4+ e CD8+. A exposição aos vapores do cigarro eletrônico também afetou os níveis de imunoglobulinas no lavado broncoalveolar e no soro. Finalmente, o cigarro eletrônico e as exposições duplas aumentaram a resistência das vias aéreas em comparação com camundongos expostos apenas ao ar ambiente ou à fumaça do tabaco, respectivamente. Tomados em conjunto, esses dados sugerem que os vapores do cigarro eletrônico, mesmo sem nicotina ou sabores, podem afetar a forma como os pulmões reagem à exposição à fumaça do cigarro em usuários duplos, alterando potencialmente o curso patológico desencadeado pelo tabagismo. Este estudo mostra claramente que os pulmões de camundongos expostos à fumaça do tabaco e aos vapores do cigarro eletrônico têm características diferentes dos pulmões de camundongos expostos apenas à fumaça do tabaco. Embora os mecanismos biológicos que levam a esse fenômeno ainda não tenham sido identificados, nossas descobertas, juntamente com outras, sustentam que o veículo contido nos cigarros eletrônicos, glicerol e propilenoglicol, não é inerte e pode ter efeitos modificadores da doença em usuários duplos que são fumar e vaporizar[69].

Cigarros eletrônicos (ECIGs) sempre foram promovidos como alternativas mais seguras aos cigarros combustíveis. No entanto, uma quantidade crescente de literatura mostra que, embora os ECIGs não envolvam substâncias tóxicas derivadas da combustão, a degradação térmica dos principais constituintes do líquido ECIG produz substâncias tóxicas como carbonilas. Neste estudo, relatamos a detecção de compostos fenólicos em aerossóis ECIG usando um novo método analítico. O método introduzido baseia-se na extração líquido-líquido para separar os fenóis dos principais constituintes do aerossol ECIG: propileno glicol (PG) e glicerol vegetal (VG). As emissões de fenol dos ECIGs foram testadas em diferentes potências, durações de sopro, proporções PG/VG, concentrações de benzoato de nicotina e taxas de fluxo para avaliar a influência desses parâmetros operacionais na formação de fenol. As métricas de

Parecer USP- OS 01/2022-PARTE II GGTAB (Toxicidade) (2782239) SEI 25351.911221/2019-74 / pg. 3637

desempenho mostraram que o método analítico possui alta especificidade e confiabilidade para separar e quantificar compostos fenólicos em aerossóis ECIG. Aumentar a potência e a duração do sopro aumentou significativamente todas as emissões de fenóis, enquanto a taxa de fluxo não teve efeitos significativos. O perfil de fenol no aerossol ECIG foi dominado pelo fenol não substituído que atingiu níveis comparáveis aos do IQOS, cigarros de combustão e narguilé. Em contraste, baixos níveis de compostos fenólicos mais tóxicos, como catecol e hidroxiquinona, foram quantificados em aerossóis ECIG. A emissão de tóxicos é apresentada, pela primeira vez neste estudo, como o rendimento por unidade de tempo, ou fluxo (µg/s), que é mais adequado para comparação interestudos e interprodutos. Este trabalho demonstra um método analítico robusto para isolar e quantificar as emissões de fenóis em aerossóis ECIG. Usando este método, o estudo mostra que os fenóis, que não estão presentes na solução simples de benzoato de nicotina dissolvido em misturas de PG/VG, são formados ao vaporizar. As emissões de fenol são independentes da concentração de benzoato de nicotina, mas significativamente correlacionadas com a razão PG/VG. As emissões aumentaram com a potência e a duração do sopro, de acordo com as condições que levam a uma temperatura mais alta e a uma maior degradação térmica[70].

O objetivo deste trabalho foi elucidar a geração de carbonilas em relação ao ajuste indevido de energia da bateria. As emissões de carbonila foram geradas por dois cigarros eletrônicos modulares equipados com dois atomizadores contendo bobinas de diferentes resistências seguindo o método ISO 20768:2018. A potência da bateria foi aumentada do nível de potência mais baixo para acima da faixa de potência recomendada pelo produtor. As carbonilas foram capturadas por uma solução de 2,4-dinitrofenilhidrazina (DNPH) e analisadas por LC-MS/MS. A quantidade de emissões de carbonila aumentou com o aumento do ajuste de potência. Uma inclinação exponencial foi observada quando o nível de potência aplicada excedeu a faixa de potência recomendada. Exceder a faixa de potência recomendada em apenas 5 watts resultou em até vinte vezes a quantidade de carbonilas emitidas no nível de potência superior recomendado. A geração de acetaldeído e acroleína ao lado de outros carbonilos foi proeminente em saídas de alta potência. Os cigarros eletrônicos com

Parecer USP- OS 01/2022-PARTE II GGTAB (Toxicidade) (2782239) SEI 25351.911221/2019-74 / pg. 3638

configuração de energia personalizável podem gerar grandes quantidades de carbonilas se a saída de energia da bateria for definida pelo consumidor para níveis acima da faixa recomendada. Isso representa um alto risco de exposição a carbonilas e, portanto, deve ser evitado integrando recursos de segurança em dispositivos de cigarro eletrônico para limitar as possíveis configurações de energia ao intervalo especificado pelo fabricante(71).

O estudo demonstrou que a configuração de potência do cigarro eletrônico tem um impacto significativo nas emissões de carbonila, que podem aumentar exponencialmente quando o dispositivo é operado acima da faixa de potência especificada pelo fabricante. Ambos os dispositivos testados são compatíveis com vários atomizadores com diferentes configurações de potência recomendadas. Não é improvável que os usuários confundam as configurações de energia para diferentes atomizadores ou as alterem acidentalmente. Portanto, a integração de recursos de segurança deve ser considerada para dispositivos de cigarro eletrônico com configurações de energia personalizáveis, a fim de evitar a ultrapassagem da faixa de energia recomendada do atomizador instalado(71).

Nossas descobertas demonstram que na faixa mais alta de temperaturas operacionais do cigarro eletrônico, a decomposição do acetato de vitamina E ocorrerá na fase gasosa, produzindo níveis nocivos de ceteno. No entanto, sob a operação normal do cigarro eletrônico, a decomposição da fase gasosa é insignificante. Não podemos, no entanto, descartar que a decomposição catalítica do VEA possa produzir ceteno nessas temperaturas. A catálise da decomposição do VEA pelo elemento de aquecimento e por outros compostos no vapor, entretanto, requer uma investigação mais aprofundada. Os resultados apresentados aqui nos levam a propor que o EVALI está associado tanto à contaminação por acetato de vitamina E quanto às altas temperaturas de operação do cigarro eletrônico. Essas temperaturas são encontradas em baixos níveis de líquido em dispositivos vaping mal controlados que não ajustam o fornecimento de aquecimento para taxas de entrega de líquido mais baixas. Nos casos mais extremos, os e-líquidos podem ser vaporizados a temperaturas muito altas (> 1000˚C), o que os usuários chamam de golpes secos. Já foi

Parecer USP- OS 01/2022-PARTE II GGTAB (Toxicidade) (2782239) SEI 25351.911221/2019-74 / pg. 3639

demonstrado anteriormente que golpes secos resultam na decomposição de e-líquidos em aldeídos e, coloquialmente, são conhecidos por fornecer um pulso de gases queimados desagradáveis. Mesmo fora dessas condições extremas, a operação incorreta, o controle automático inadequado ou um dispositivo defeituoso também podem ser responsáveis pela vaporização do e-líquido bem acima da temperatura operacional desejada(72).

As informações clínicas e epidemiológicas sobre EVALI estão se acumulando rapidamente. Felizmente, os casos relatados desta doença estão diminuindo, provavelmente devido em parte às ações para remover o VEA dos e-líquidos. Não temos conhecimento, no entanto, de quaisquer dados sobre a correlação de EVALI com condições de vaping. Este trabalho destaca a necessidade de rastrear a associação de EVALI com condições de vaping (como o tipo de dispositivo e o nível de enchimento do líquido), a fim de atribuir corretamente as causas dessa doença e garantir que ela não reapareça. Estudos experimentais sobre a cinética da pirólise do VEA também são necessários, tanto na fase gasosa quanto em superfícies potencialmente catalíticas, como elementos de aquecimento. Por fim, este trabalho fornece uma estrutura para simular a formação de produtos nocivos do uso de cigarros eletrônicos e identifica o efeito substancial que a temperatura operacional pode ter na formação de produtos de pirólise nocivos(72).

O acetato de vitamina E (VEA) está fortemente ligado ao surto de lesão pulmonar associada ao uso de cigarro eletrônico ou produto vaping (EVALI). Foi proposto que a decomposição do VEA em ceteno – um veneno respiratório que danifica os pulmões em níveis baixos de ppm – pode desempenhar um papel na EVALI. No entanto, não há informações disponíveis sobre a temperatura na qual o VEA se decompõe e como isso se correlaciona com o processo de vaping. Estudamos a cinética dependente da temperatura da decomposição do VEA usando química quântica e técnicas de modelagem mecânica estatística, desenvolvendo um modelo cinético químico do processo de vaping. Este modelo prevê que, em condições típicas de vaping, é improvável que o uso de produtos de cigarro eletrônico contaminados com VEA produza ceteno em níveis prejudiciais. No entanto, nas altas temperaturas encontradas em níveis baixos de produtos de

Parecer USP- OS 01/2022-PARTE II GGTAB (Toxicidade) (2782239) SEI 25351.911221/2019-74 / pg. 3640

cigarro eletrônico, que produzem 'golpes secos', prevê-se que as concentrações de ceteno atinjam níveis altamente tóxicos nos pulmões (até 30 ppm). Portanto, levantamos a hipótese de que o vaping seco de produtos de cigarro eletrônico contendo VEA contribui para EVALI[72].

Nossas descobertas demonstram que na faixa mais alta de temperaturas operacionais do cigarro eletrônico, a decomposição do acetato de vitamina E ocorrerá na fase gasosa, produzindo níveis nocivos de ceteno. No entanto, sob a operação normal do cigarro eletrônico, a decomposição da fase gasosa é insignificante. Não podemos, no entanto, descartar que a decomposição catalítica do VEA possa produzir ceteno nessas temperaturas. A catálise da decomposição do VEA pelo elemento de aquecimento e por outros compostos no vapor, entretanto, requer uma investigação mais aprofundada. Os resultados apresentados aqui nos levam a propor que o EVALI está associado tanto à contaminação por acetato de vitamina E quanto às altas temperaturas de operação do cigarro eletrônico. Essas temperaturas são encontradas em baixos níveis de líquido em dispositivos vaping mal controlados que não ajustam o fornecimento de aquecimento para taxas de entrega de líquido mais baixas. Nos casos mais extremos, os e-líquidos podem ser vaporizados a temperaturas muito altas (> 1000˚C), o que os usuários chamam de golpes secos. Já foi demonstrado anteriormente que golpes secos resultam na decomposição de e-líquidos em aldeídos e, coloquialmente, são conhecidos por fornecer um pulso de gases queimados desagradáveis. Mesmo fora dessas condições extremas, a operação incorreta, o controle automático inadequado ou um dispositivo defeituoso também podem ser responsáveis pela vaporização do e-líquido bem acima da temperatura operacional desejada[73].

As informações clínicas e epidemiológicas sobre EVALI estão se acumulando rapidamente. Felizmente, os casos relatados desta doença estão diminuindo, provavelmente devido em parte às ações para remover o VEA dos e-líquidos. Não temos conhecimento, no entanto, de quaisquer dados sobre a correlação de EVALI com condições de vaping. Este trabalho destaca a necessidade de rastrear a associação de EVALI com condições de vaping (como o tipo de dispositivo e o nível de enchimento do líquido), a fim de atribuir corretamente as

Parecer USP- OS 01/2022-PARTE II GGTAB (Toxicidade) (2782239) SEI 25351.911221/2019-74 / pg. 3641

causas dessa doença e garantir que ela não reapareça. Estudos experimentais sobre a cinética da pirólise do VEA também são necessários, tanto na fase gasosa quanto em superfícies potencialmente catalíticas, como elementos de aquecimento. Por fim, este trabalho fornece uma estrutura para simular a formação de produtos nocivos do uso de cigarros eletrônicos e identifica o efeito substancial que a temperatura operacional pode ter na formação de produtos de pirólise nocivos[73].

O acetato de vitamina E (VEA) está fortemente ligado ao surto de lesão pulmonar associada ao uso de cigarro eletrônico ou produto vaping (EVALI). Foi proposto que a decomposição do VEA em ceteno – um veneno respiratório que danifica os pulmões em níveis baixos de ppm – pode desempenhar um papel na EVALI. No entanto, não há informações disponíveis sobre a temperatura na qual o VEA se decompõe e como isso se correlaciona com o processo de vaping. Estudamos a cinética dependente da temperatura da decomposição do VEA usando química quântica e técnicas de modelagem mecânica estatística, desenvolvendo um modelo cinético químico do processo de vaping. Este modelo prevê que, em condições típicas de vaping, é improvável que o uso de produtos de cigarro eletrônico contaminados com VEA produza ceteno em níveis prejudiciais. No entanto, nas altas temperaturas encontradas em níveis baixos de produtos de cigarro eletrônico, que produzem 'golpes secos', prevê-se que as concentrações de ceteno atinjam níveis altamente tóxicos nos pulmões (até 30 ppm). Portanto, levantamos a hipótese de que o vaping seco de produtos de cigarro eletrônico contendo VEA contribui para EVALI[73].

Aproximadamente 15% das mulheres grávidas vaporizam cigarros eletrônicos (e-cigarros), expondo o feto a uma variedade de compostos tóxicos, incluindo nicotina e subprodutos da pirólise do líquido (e-líquido) do cigarro eletrônico. Devido ao recente surgimento desses produtos, a pesquisa se concentra principalmente nos usuários imediatos e não na exposição in utero. Portanto, este estudo teve como objetivo compreender o impacto da exposição intrauterina ao vapor do cigarro eletrônico (e-vapor), com e sem nicotina, nos marcadores metabólicos hepáticos na prole masculina. O vapor eletrônico foi gerado usando um cigarro eletrônico preenchido com e-líquido com sabor de tabaco (18 ou

Parecer USP- OS 01/2022-PARTE II GGTAB (Toxicidade) (2782239) SEI 25351.911221/2019-74 / pg. 3642

0mg/mL de nicotina). Camundongos Balb/c fêmeas foram expostos ao e-vapor por 6 semanas antes do acasalamento, durante a gestação e lactação, sem exposição direta à prole. Fígados e plasma de mães e filhotes machos (13 semanas de idade) foram examinados. A exposição ao e-vapor livre de nicotina promoveu alterações metabólicas e danos hepáticos tanto nas mães quanto em seus descendentes. Além disso, a exposição ao e-vapor contendo nicotina não causou dano hepático, mas induziu a esteatose hepática na prole adulta. Portanto, o vaping materno é prejudicial tanto para as mães quanto para seus filhos, com a nicotina proporcionando um potencial efeito protetor. A exposição direta e in utero ao e-vapor pode levar a distúrbios hepáticos e metabólicos. Além disso, as potenciais propriedades anti-inflamatórias da nicotina podem ter um efeito protetor sobre esses resultados adversos. No entanto, a dose de nicotina usada neste estudo foi baixa (equivalente a fumantes leves), e estudos futuros podem examinar doses mais altas de e-vapor ou nicotina para representar fumantes pesados. De maneira mais geral, nossos resultados são consistentes com a recomendação de que mulheres grávidas devem evitar o uso de cigarros eletrônicos, independentemente da concentração de nicotina, para reduzir o possível risco de distúrbios hepáticos e metabólicos[74].

O uso de sistemas eletrônicos de entrega de nicotina (ENDS), também conhecidos como cigarros eletrônicos (e-cigs), levantou sérias preocupações de saúde pública, especialmente à luz do surto de 2019 de lesão pulmonar aguda associada ao uso de e-cig ou produto vaping (EVALI). Embora esses casos tenham sido em sua maioria vinculado a ENDS que contêm acetato de vitamina E, há pesquisas limitadas que se concentraram nos efeitos pulmonares crônicos dos veículos de entrega (ou seja, sem nicotina e aromatizante). Assim, investigamos a função pulmonar e as respostas imunes em um modelo de camundongo após a exposição aos quase onipresentes veículos de entrega de e-cig, glicerina vegetal (VG) e propilenoglicol (PG), usados com uma proporção específica de 70%/30%, com ou sem aroma de baunilha. Nossa hipótese é que camundongos expostos de forma subaguda a esses aerossóis de e-cig exibiriam inflamação pulmonar e função pulmonar alterada. Camundongos C57BL/6 fêmeas adultas (n = 11–12 por grupo) foram expostos a ar filtrado, 70%/30% VG/PG ou 70%/30% VG/PG com aroma de baunilha francesa por 2 ha por dia

Parecer USP- OS 01/2022-PARTE II GGTAB (Toxicidade) (2782239) SEI 25351.911221/2019-74 / pg. 3643

durante 6 semanas. Antes do sacrifício, a função pulmonar foi avaliada. No sacrifício, o líquido da lavagem broncoalveolar e o tecido pulmonar foram coletados para análise de mediadores lipídicos, citometria de fluxo, histopatologia e análises de expressão gênica. Exposições a VG/PG + aerossol de e-cig de baunilha aumentaram os volumes corrente e minuto do pulmão e o amortecimento dos tecidos. A imunofenotipagem das células imunes do pulmão revelou um número aumentado de células dendríticas, células T CD4+ e células B CD19+ no grupo exposto a VG/PG em comparação com o ar, independentemente da presença de aromatizante de baunilha. A quantificação de lipídios pulmonares bioativos demonstrou um aumento >3 vezes de 2-araquidonoilglicerol (2-AG), um mediador anti-inflamatório, e um aumento de 2 vezes de ácido 12-hidroxieicosatetraenóico (12-HETE), outro mediador inflamatório, após Exposição VG/PG, com ou sem aroma de baunilha. Isso sugere que os veículos de aerossol e-cig podem ser moléculas imunorreguladoras ECT. Também descobrimos que os dois aerossóis de e-cig desregulavam a expressão de genes pulmonares. A Ingenuity Pathway Analysis revelou que as redes de genes desreguladas pelo aerossol VG/PG e-cig estão associadas ao metabolismo de proteínas e lipídios celulares. No geral, nossos achados demonstram que VG e PG, os principais constituintes das formulações de e-líquidos, quando aerossolizados por meio de um dispositivo de e-cig, não são inofensivos para os pulmões, pois perturbam a homeostase imunológica[75].

Nitrosaminas e outros produtos químicos cancerígenos na fumaça do cigarro e no vapor do cigarro eletrônico podem desempenhar um papel fundamental em cânceres relacionados, que se tornaram uma das principais causas de morte e doença. Os resultados descritos acima mostram que na presença de Cu2+ e NADPH os metabólitos das nitrosaminas NNK e NNN são capazes de gerar níveis significativos de oxidação do DNA, em taxas 4 vezes maiores em nossos ensaios do que as do 4-aminobifenil genotóxico. As enzimas microssomais pulmonares deram as maiores taxas de oxidação do DNA aqui; o pulmão é a principal via de exposição para produtos de fumar e vaping, e o tecido pulmonar contém uma quantidade significativa de cobre. Relevante para a atual crise de saúde envolvendo usuários de cigarros eletrônicos, o vapor dos cigarros eletrônicos contém níveis 6 vezes mais altos de Cu do que aqueles de fumaça

Parecer USP- OS 01/2022-PARTE II GGTAB (Toxicidade) (2782239) SEI 25351.911221/2019-74 / pg. 3644

de cigarro,59 o que poderia aumentar as taxas de dano ao DNA. Os metabólitos NNK e NNN facilitam a produção de 1O2, OH• e H2O2 com Cu2+ e NADPH presentes, representando a primeira evidência química de que a produção de ROS e a oxidação do DNA podem ser facilitadas por eles. Possíveis vias metabólicas dos metabólitos NNK e NNN para produção de ROS e oxidação do DNA são sugeridas aqui pela primeira vez(76).

Os metabólitos de nitrosamina resultantes do tabagismo e do cigarro eletrônico (E-cig) vaping causam danos ao DNA que podem levar à genotoxicidade. Embora os adutos de DNA de metabólitos de nitrosaminas 4-(metilnitrosamino)-1-(3-piridil)-1-butanona (NNK) e N- nitrosonornicotina (NNN) sejam biomarcadores de câncer relacionados ao tabaco bem conhecidos, apenas alguns estudos implicam NNN e NNK na oxidação do DNA em humanos. NNK e NNN foram encontrados na urina de usuários de cigarros eletrônicos que nunca fumaram cigarros. Este artigo propõe as primeiras vias químicas de oxidação do DNA conduzidas pelos metabólitos NNK e NNN em reações redox com Cu2+ e NADPH levando a espécies reativas de oxigênio (ROS). Uma matriz microfluídica com filmes finos de DNA e enzimas metabólicas que produzem metabólitos de NNN e NNK na presença de Cu2+ e NADPH foi usada para estimar as taxas relativas de oxidação do DNA. A detecção por eletroquimioluminescência (ECL) empregou um novo corante ECL [Os (tpy -benz -COOH)2]2+ que é seletivo e sensível ao produto primário da oxidação do DNA 8-oxo-7,8-dihidro-2-desoxiguanosina (8-oxodG) no DNA. Filmes de enzima-DNA em esferas magnéticas foram usados para produzir metabólitos de nitrosamina que entram em ciclos redox formadores de ROS com Cu2+ e NADPH, e cromatografia líquida-espectrometria de massa (LC-MS) foi usada para quantificar 8-oxodG e identificar metabólitos. ROS foram detectados por sensores ópticos. Metabólitos de NNK e NNN + Cu2+ + NADPH geraram taxas relativamente altas de oxidação do DNA. O pulmão é a rota de exposição ao fumar e vaporizar, o tecido pulmonar humano contém Cu2+ e NADPH, e as enzimas microssomais pulmonares apresentaram as maiores taxas de oxidação do DNA neste estudo. Além disso, o vapor do cigarro eletrônico contém 6 vezes mais cobre do que a fumaça do cigarro, o que pode exacerbar a oxidação do DNA(76).

Parecer USP- OS 01/2022-PARTE II GGTAB (Toxicidade) (2782239) SEI 25351.911221/2019-74 / pg. 3645

A fumaça do tabaco induziu um aumento significativo e substancial na citotoxicidade, mutagenicidade e genotoxicidade em todas as células testadas. Para aerossóis de EVP, houve citotoxicidade reduzida em comparação com a exposição à fumaça de cigarro, mas nenhuma resposta mutagênica ou genotóxica foi observada quando os aerossóis de EVP ou e-líquidos foram testados. Os dados apresentados contribuem para o crescente corpo de evidências científicas que apóiam o papel potencial desses EVPs de alta qualidade como ferramentas de redução de danos para fumantes adultos(77).

O uso de produtos eletrônicos vaping (EVPs) continua a aumentar em todo o mundo entre os fumantes adultos, paralelamente ao acúmulo de informações sobre sua potencial toxicidade e segurança relativa em comparação com a fumaça do tabaco. Neste momento, as avaliações in vitro de muitos EVPs amplamente disponíveis são limitadas. Neste estudo, uma bateria in vitro de ensaios estabelecidos foi usada para examinar as respostas citotóxicas (absorção de vermelho neutro), genotóxicas (micronúcleo in vitro) e mutagênicas (mutação bacteriana reversa) de duas EVPs comerciais quando comparadas à fumaça de um cigarro de referência (3R4F). No total, 12 produtos comerciais foram testados como e-líquidos e aerossóis. Além disso, dois líquidos de base experimentais contendo 1,2% e 2,4% de nicotina também foram avaliados para determinar o efeito do sabor e da nicotina em todos os três ensaios. Nos ensaios de mutação reversa bacteriana (Ames) e micronúcleo in vitro (IVM), as exposições a e-líquidos e aerossóis EVP, com e sem nicotina e em uma variedade de aromas, não mostraram efeitos mutagênicos ou genotóxicos em comparação com a fumaça do tabaco. O ensaio de captação de vermelho neutro (NRU) mostrou citotoxicidade significativamente reduzida ($P < 0,05$) para aerossóis inteiros não diluídos de EVP em comparação com a fumaça do tabaco, que, por outro lado, foi marcadamente citotóxica mesmo quando diluída. As respostas toxicológicas in vitro reduzidas dos EVPs aumentam o crescente corpo de evidências científicas que apóiam o papel dos EVPs de alta qualidade como uma ferramenta de redução de danos para fumantes adultos(77).

Parecer USP- OS 01/2022-PARTE II GGTAB (Toxicidade) (2782239) SEI 25351.911221/2019-74 / pg. 3646

O uso de cigarro eletrônico (e-cigarette) cresceu substancialmente desde o início, principalmente entre adolescentes e usuários de tabaco combustível. Vários constituintes da fumaça do cigarro com efeito neurovascular conhecido estão presentes nos líquidos dos cigarros eletrônicos ou são formados durante a geração de vapor. O presente estudo estabelece modelos inalados de uso de cigarros e cigarros eletrônicos com entrega normalizada de nicotina e, em seguida, caracteriza o impacto na função da barreira hematoencefálica. O sequenciamento do RNA de microvasos após a exposição revelou a regulação negativa de vários genes com papéis críticos na função blood-brain barrier (BBB). A expressão proteica reduzida de Occludin e Glut1 também é observada na junção apertada em todos os grupos após a exposição. Alterações pró-inflamatórias na interação leucócitos-células endoteliais também são observadas, e camundongos expostos a cigarros eletrônicos sem nicotina prejudicaram o desempenho de reconhecimento de novos objetos. Com base nisso, conclui-se que o uso prolongado de cigarros eletrônicos pode afetar adversamente a saúde neurovascular. Os efeitos observados são parcialmente independentes do conteúdo de nicotina e a nicotina pode até servir para moderar os efeitos de componentes não nicotínicos na barreira hematoencefálica[78].

Questão 3

Qual a toxicidade da nicotina, especialmente das novas formas (sais de nicotina), utilizadas nos DEFs?

A nicotina é o alcalóide do tabaco mais abundante, compondo cerca de 95% do teor de alcalóides dos cigarros de tabaco combustível e 1,5% em peso no tabaco de cigarro. O conteúdo de nicotina de E-líquidos comercialmente disponíveis varia de baixo a alto (geralmente 0,3 a 5% em volume). Na ativação do DEF, a nicotina é liberada do E-líquido em partículas de aerossol ou volatilizadas em nicotina em fase gasosa, que são então inaladas. A nicotina ligada a partículas pode ser depositada nos pulmões, onde se espera que seja rapidamente absorvida pela circulação venosa pulmonar, ou evapore em partículas no impacto na boca e parte superior das vias aéreas sendo absorvida na circulação, mas de forma mais lenta do que nos pulmões [3].

Parecer USP- OS 01/2022-PARTE II GGTAB (Toxicidade) (2782239) SEI 25351.911221/2019-74 / pg. 3647

A quantidade de nicotina administrada e a forma como é administrada influencia a dependência de um produto do tabaco, e seu abuso aumenta quanto maior for a oferta, a velocidade de absorção e maiores concentrações de nicotina no sangue, quando altos níveis de nicotina atingem o cérebro em cerca de 15 segundos após uma tragada em um cigarro de tabaco combustível [3].

A nicotina é fornecida a partir de cigarros eletrônicos através da via pulmonar de uma maneira muito semelhante à dos cigarros de tabaco combustível; cigarros eletrônicos podem fornecer níveis de nicotina comparáveis aos cigarros de tabaco combustíveis; e o perfil de nicotina plasmática pode ser semelhante à de fumantes de cigarro de tabaco combustível [3].

A ação da nicotina leva à liberação de dopamina que é associada ao prazer e supressão do apetite, também na recompensa induzida por drogas. Outros efeitos comportamentais induzidos pela nicotina são mediados por uma variedade de neurotransmissores que são também liberados, incluindo a norepinefrina (excitação, supressão do apetite), a acetilcolina (excitação, melhoria cognitiva), a serotonina (modulação do humor, supressão do apetite), o ácido g-aminobutírico (redução da ansiedade e tensão), glutamato (aprendizagem, aumento da memória) e endorfinas (redução da ansiedade e tensão). Uma característica importante da dependência de nicotina é o surgimento de sintomas de abstinência na cessação de sua administração e a tolerância à nicotina se desenvolve para alguns em repetida exposição. Sintomas de intoxicação por nicotina incluem náuseas e vômitos, diarreia, aumento da salivação e secreções respiratórias, bradicardia, convulsões e depressão respiratória. O desenvolvimento de tolerância à nicotina com administrações repetidas diminui o risco de toxicidade aguda [3].

Um dos principais ingredientes dos E-líquidos dos DEFs é a nicotina. A nicotina é uma base fraca e em seu estado ionizado, como em ambientes ácidos, a nicotina não atravessa rapidamente as membranas. O pH da fumaça curada pela combustão do tabaco encontrado na maioria dos cigarros

Parecer USP- OS 01/2022-PARTE II GGTAB (Toxicidade) (2782239) SEI 25351.911221/2019-74 / pg. 3648

é ácido (pH 5,5-6,0). Quando a fumaça do tabaco atinge as pequenas vias aéreas e alvéolos do pulmão, a nicotina é rapidamente absorvida, provavelmente porque a dissolução da nicotina ocorre no fluido (pH 7,4) no pulmão humano, o que facilita a transferência através das membranas. A nicotina se liga aos receptores nicotínicos de acetilcolina (nAChRs) presentes no sistema nervoso central e periférico, bem como a vários outros órgãos. Os nAChRs são canais de íons controlados por ligante que acionam a liberação de neurotransmissores, incluindo dopamina, que induz um comportamento recompensador. Esses receptores também são expressos por células endoteliais, epiteliais pulmonares, imunológicas e musculares. Um cigarro tradicional contém 10-14 mg de nicotina e fornece aproximadamente 2 mg de nicotina para o usuário. O conteúdo de nicotina varia em E-líquidos, em concentrações entre 16 e 24 mg/mL. Em 2015, um dispositivo de cigarro eletrônico ultra portátil chamado JUUL foi lançado. Um pod JUUL contém a mesma quantidade de nicotina que até dois maços de cigarros. Alguns desses cigarros eletrônicos mais recentes contêm uma base de nicotina e um ácido orgânico fraco (por exemplo, ácido benzóico) que forma um sal de nicotina, uma vez que o dispositivo é ativado. Sais de nicotina são mais toleráveis para os pulmões quando inalado, levando ao fornecimento de concentrações mais altas de nicotina. É possível então que os usuários desses produtos obtenham ainda mais nicotina do que o tabaco tradicional de um cigarro. Por esta razão, bem como seu design compacto e pequeno, houve um aumento dramático na utilização do JUUL, principalmente pelos jovens, desde a sua introdução no mercado. Atualmente, JUUL é a marca mais popular de e-cigarros na América do Norte, responsável por mais de 70% do E-cigarro do mercado nos EUA [20].

Os cigarros eletrônicos são projetados para fornecer nicotina em aerossol para o usuário. Porque a dependência no tabaco é produzida principalmente através dos efeitos farmacológicos da nicotina, a compreensão farmacológica da nicotina, concentração de nicotina em líquidos e aerossóis de E-cigarros comerciais, exposição sistêmica à nicotina entre os usuários e fatores que

Parecer USP- OS 01/2022-PARTE II GGTAB (Toxicidade) (2782239) SEI 25351.911221/2019-74 / pg. 3649

podem afetar a exposição à nicotina, são essenciais para compreender o potencial de dependência de E-cigarros, e seu impacto à saúde [3].

Embora alguns E-cigarros/E-líquidos não contenham nicotina, a maioria contém, e seu conteúdo nos DEFs é variável, mas a concentração de nicotina nos E-líquidos pode ser um determinante da exposição sistêmica à nicotina. A forma como a concentração da nicotina é relatada nos rótulos dos produtos ou nos estudos pode ser qualitativa (por exemplo, zero, baixo, médio, alto, super alto) ou quantitativa [como quantidade por cartucho (mg), porcentagem por volume (por exemplo, 2,4 por cento de nicotina), concentração (mg/ml), ou quantidade de nicotina por quantidade de e-líquido (µg /mg ou mg / g)]. Os níveis de nicotina em E-líquidos podem variar com um intervalo de 0 a 150mg/ml, e a concentração medida pode atingir 107% do conteúdo do E-líquido [3].

A concentração de nicotina nas emissões do cigarro eletrônico é um determinante importante da exposição sistêmica à nicotina, e características dos DEFs que permitem alterar a concentração de nicotina disponível no aerossol também afetam a atitude abusiva frente aos cigarros eletrônicos. Avaliar os dados de estudos que relatam as quantidades de nicotina no aerossol de DEFs nos obriga a entender que a unidade de medida de nicotina no aerossol varia entre os estudos, podendo incluir a quantidade em um certo número de puffs (por exemplo, 100 ou 150 puffs) ou a quantidade por volume de ar (por exemplo, emissão em mg/100 ml ou mg/m^3), lembrando que a distribuição de nicotina não é consistente em todos os produtos. Por exemplo: estudo avaliando a nicotina em DEFs (Polônia, Reino Unido e EUA) identificou que a concentração nos cartuchos variava de 0,3 a 19 mg, no aerossol de 0,5 a 15,4 mg por série de 300 tragadas, e de 21% a 85% no aerossol da nicotina presente no cartucho. Além disso há variação na comparação da oferta de nicotina entre vários DEFs e cigarros convencionais, sob padronização de concentração de nicotina, por exemplo de 18 mg/ml sob desempenho dos DEFs em 4,0 V (5,7 W), que permite identificar que a

Parecer USP- OS 01/2022-PARTE II GGTAB (Toxicidade) (2782239) SEI 25351.911221/2019-74 / pg. 3650

nicotina média por tragada do cigarro de tabaco combustível varia de 0,171 mg a 0,193 mg, e do E-cigarro de 0,049 mg a 0,053 mg. Então, apesar da oferta de nicotina por DEFs com potência de 5,7W ser menor da de cigarros convencionais a partir de concentrações semelhantes de nicotina, sabe-se que essa oferta pelos DEFs pode ser muito maior à medida que se aumente a potência utilizada pelo dispositivo, ou a duração ou velocidade do puff (comportamento do usuário). Estudo avaliando a influência da duração e velocidade do puff, bem como potência do dispositivo e a concentração da nicotina nas emissões derivadas da máquina de vaporização de cigarros eletrônicos descobriu que o rendimento de nicotina varia em mais de 50 vezes entre as diferentes condições, de 0,11 mg a 4,70 mg de nicotina em 15 tragadas. Este estudo mostrou que a concentração de nicotina em aerossóis de cigarros eletrônicos é determinada pelas características do cigarro eletrônico e pelo comportamento do usuário [(3)].

A nicotina é uma base fraca (pH: 8,5), e sua absorção e excreção depende do pH. Em ambientes ácidos, a nicotina está em seu estado protonado e não cruza membranas rapidamente. Por exemplo, a fumaça de cigarros curados (a forma mais comum) tem pH variando de 5,5 a 6,0, resultando em nicotina na forma protonada. O pH de E-líquidos e suas implicações para a absorção de nicotina e os efeitos farmacológicos dos cigarros eletrônicos também podem depender do pH no aerossol, e a avaliação de pods (cartuchos) de E-líquidos de recarga demonstrou variação de 5,1 a 9,9. A nicotina não protonada foi considerada responsável por 18 a 95% da nicotina total, dependendo do produto em questão e do pH. O sabor de aditivos em E-líquidos provavelmente afetam o pH dos DEFs, e em estudo se encontrou taxas elevadas de absorção de nicotina e concentração máxima de nicotina no plasma quando os participantes usaram um e-líquido de morango (18 mg/ml de nicotina, 50/50 glicerol/PG, pH 8,29) em comparação com um e-líquido de tabaco (18 mg/ml nicotina, glicerol / PG 50/50, pH 9,10). Após 15 tragadas (inter puff de 30 segundos) com o mesmo E-cigarro em dias separados, as áreas sob a curva de concentração de nicotina no plasma-

Parecer USP- OS 01/2022-PARTE II GGTAB (Toxicidade) (2782239) SEI 25351.911221/2019-74 / pg. 3651

tempo (AUC) foram 17 a 23% maiores e a concentração plasmática máxima de nicotina foi 22% maior com o E-líquido de morango menos básico em comparação com o tabaco [3].

Quase todos os e-cigarros usam solventes como PG e glicerol como compostos transportadores no aerossol. No entanto, novos cigarros eletrônicos estão sendo desenvolvido que não contém glicerol ou PG, mas contém base de nicotina e um ácido orgânico fraco que forma um sal de nicotina. Um exemplo é o JUUL, no E-líquido (pods pré-carregados) do qual se encontram ácido benzóico e nicotina em uma razão de concentração de 44,8 ± 0,6 e 61,6 ± 1,5 mg/ml, respectivamente. Outro DEF novo denominado de P3L equipado com pods contendo base de nicotina e ácido láctico em cavidades separadas, e na ativação e aquecimento controlado, o sal de nicotina (lactato de nicotina) é liberado como um aerossol. Em um estudo clínico, as concentrações de nicotina plasmática máxima do uso de três formulações de P3L, a saber, 50, 80 e 150 µg/puff, foram 9.7; 11.2 e 9.8ng/ml, respectivamente. Há evidências de que o uso de cigarro eletrônico resulta em sintomas de dependência, e que a nicotina desempenha papel importante nessa dependência [3].

Os cigarros eletrônicos JUUL têm uma fração muito baixa de nicotina livre na cápsula do E-líquido e no aerossol em comparação com outros tipos de E-cigarros (cerca de 5% -6% de nicotina livre em comparação com 13% -95%, respectivamente), mas um alto teor de nicotina total na forma de sal de benzoato, cuja formulação garante a entrega de altas doses de nicotina em uma forma de pH baixo, que é menos agressiva em comparação com a nicotina de pH mais alto encontrada na maioria das outras marcas de cigarros eletrônicos, apoiando assim uma inalação mais profunda pelos consumidores. O nível de exposição à nicotina em 38 adolescentes (medido por cotinina urinária) usando cigarros de base foi maior (245 µg / L [para converter em nanomoles por litro, multiplicar por 5,675]) do que os níveis detectados em adolescentes fumantes regulares de cigarro (155 µg / mL).

Parecer USP- OS 01/2022-PARTE II GGTAB (Toxicidade) (2782239) SEI 25351.911221/2019-74 / pg. 3652

Adolescentes que usam cigarros eletrônicos baseados em cápsulas eram mais prováveis do que outros usuários de cigarros eletrônicos, vaporizam diariamente e mostram maiores sintomas de dependência de nicotina. Por exemplo, uma pesquisa com 517 usuários de cigarros eletrônicos com idades entre 12 e 21 anos descobriu que mais usuários de cigarros eletrônicos baseados em cápsulas foram categorizados como usuários diários em comparação com outros usuários de cigarros eletrônicos, com 76% dos usuários de cigarros eletrônicos baseados em cápsulas relatando o uso no dia anterior (vs 30% entre outros usuários de cigarros eletrônicos). Estudo observacional realizado entre usuários de cigarros eletrônicos de 13 a 18 anos (N = 173) descobriram que a proporção de usuários de cigarros eletrônicos que relataram JUUL como seu dispositivo mais comum aumentou de 22% em linha de base para 48% em um período de 12 meses. Uma análise das emissões de aerossol descobriu que, em comparação com outros formas de e-cigarros e cigarros, JUUL tinha níveis mais baixos de certos constituintes nocivos, como benzeno, compostos orgânicos voláteis, radicais livres, carbonilas, formaldeído e total aldeídos. No entanto, 1 estudo descobriu que os E-líquidos JUUL tinham uma associação citotóxica com células epiteliais de pulmão humano examinadas em vitro [(79)].

Estudamos os efeitos do vapor do cigarro eletrônico na mucina (MUC5AC e MUC5B) e a mudança de MUC5AC e MUC5B do líquido do cigarro eletrônico com ou sem nicotina nas células epiteliais respiratórias. Os efeitos do vapor do cigarro eletrônico com ou sem nicotina na mucina, juntamente com as vias de sinalização envolvidas, foram investigados usando reação em cadeia da polimerase com transcriptase reversa (PCR), PCR em tempo real, imunoensaios enzimáticos e análise de immunoblot com vários inibidores específicos e pequeno RNA interferente. Vapor de cigarro eletrônico com ou sem expressão de MUC5AC estimulada por nicotina, mas não MUC5B, em células epiteliais respiratórias. Além disso, mostramos que o vapor do cigarro eletrônico com e sem nicotina induziu a expressão de MUC5AC via ativação da proteína quinase ativada por mitógeno (MAPK; quinase regulada por sinal extracelular [ERK] 1/2 e p38) e fator nuclear kappa-luz- intensificador de cadeia de vias de sinalização

Parecer USP- OS 01/2022-PARTE II GGTAB (Toxicidade) (2782239) SEI 25351.911221/2019-74 / pg. 3653

de células B ativadas (NF-κB) em células epiteliais das vias aéreas humanas. Vapor de cigarro eletrônico com e com nicotina aumentou significativamente a expressão de MUC5AC em células epiteliais das vias aéreas humanas[80].

Questão 4

Qual a toxicidade das substâncias ou plantas ilícitas, que podem ser utilizadas por meio dos DEF?

A Cannabis sativa é uma planta com flor nativa da Ásia oriental, mas agora é cultivada em todo o mundo devido ao seu uso industrial generalizado. O cânhamo ou cânhamo industrial, é uma das cepas da planta Cannabis sativa, que tem uma baixa concentração de Tetraidrocanabinol (THC) e alta concentração de Canabidiol (CBD), e a maconha é outra cepa de Cannabis sativa, mas que tem uma concentração maior de THC e uma concentração mais baixa de CBD. O CBD é um canabinóide não psicotrópico e o THC é o canabinóide psicoativo. Os canabinoides estão sendo consumidos em formulações variadas, e vaporizar é um método de oferta que tem sido cada vez mais usado nos últimos tempos. Vaping é definido como o processo de inalar o vapor produzido por DEF (E-cigarro ou dispositivo similar). Cigarros eletrônicos ou dispositivos de vaporização são usados para fumar nicotina, canabinoides (CBD/THC), agentes aromatizantes, produtos químicos e outras substâncias de interesse dos consumidores.

O dispositivo de vaporização consiste em um cartucho de vapor contendo o material desejado na forma líquida (nicotina ou canabinóides) junto com um bocal, bateria e um aquecedor componente que converte o líquido no cartucho a uma forma de vapor facilitando a inalação. Há vários tipos de cartuchos de vaporização de Cannabis em uma combinação de CBD e THC em diferentes definições individuais, e junto com o Terpeno. Os Terpenos são hidrocarbonetos compostos encontrados naturalmente na essência das plantas e que auxiliam na melhor absorção do CBD e do THC causando um efeito somatório, inclusive de realce do sabor. No entanto, os Terpenos no extrato de Cannabis quando aquecidos a altas temperaturas durante o processo de vaporização se

Parecer USP- OS 01/2022-PARTE II GGTAB (Toxicidade) (2782239) SEI 25351.911221/2019-74 / pg. 3654

degradada em metacroleína e benzeno, que são conhecidos por causar lesão pulmonar aguda e edema levando a insuficiência respiratória. O óleo do CBD/THC usado nos cartuchos de vaporização também combinados, e na dependência do tipo de solvente de extração usado (butano, propano, etanol, e dióxido de carbono), podem produzir substâncias prejudiciais. A Cannabis extraída com óleo de butano é chamada de óleo de hash de butano (BHO), contém uma concentração muito alta de THC em 80% em comparação com apenas 10% a 25% com outros métodos de extração. No entanto, fumar BHO contendo óleo de butano foi associado a insuficiência respiratória aguda requerendo assistência ventilatória. Há outros casos relatados como de pneumonite e insuficiência respiratória secundária ao uso de Cannabis processado de BHO. O acetato de vitamina E (outro aditivo adicionado comumente a cigarros à base de THC ou produtos de vaporização), embora benigno à ingestão oral, quando inalado em aerossóis de acetato foram associados a um aumento nos marcadores de lesão pulmonar analisando o fluido de lavado broncoalveolar. A presença de vitamina E no fluido de lavagem alveolar em 94% das amostras em paciente com diagnóstico de lesão pulmonar associada a Vaping (VALI) fortalece ainda mais seu papel etiológico. O aquecimento da vitamina E a altas temperaturas durante o processo de vaporização também libera gás ceteno tóxico, diretamente tóxico para os pulmões. Além disso, produtos químicos liberados da vaporização da Cannabis também podem danificar o epitélio brônquico e interromper o surfactante alveolar, interferindo assim com troca gasosa levando a insuficiência respiratória. Com o uso crescente de produtos à base de Cannabis e dispositivos de vaporização, a vaporização de Cannabis surge como uma das principais vias de consumo da maconha, sendo disponível em cartuchos descartáveis e finos tanques de cigarros eletrônicos cheios de líquido de Cannabis. Não foi dada atenção a quaisquer eventos adversos associados ao uso de Cannabis até recentemente, quando houve um aumento no número de casos de vaporização de Cannabis associada a lesão pulmonar aguda levando à insuficiência respiratória. Além da angústia respiratória os casos também podem apresentar sintomas semelhantes aos da gripe, fadiga, febres e gastrointestinais como náuseas, vômitos e cólicas abdominais [3] [81] [82].

Parecer USP- OS 01/2022-PARTE II GGTAB (Toxicidade) (2782239) SEI 25351.911221/2019-74 / pg. 3655

A exposição pré-natal à nicotina e/ou THC por meio de um modelo de cigarro eletrônico leva a déficits no desenvolvimento motor, e a combinação de exposição à nicotina e ao THC produz deficiências mais graves. Esses resultados sugerem que o co-consumo de nicotina e cannabis por meio de cigarros eletrônicos pode não ser tão seguro quanto se supõe e pode levar a alterações duradouras nos domínios relacionados ao motor entre os descendentes. Esses dados têm implicações importantes para mulheres grávidas, saúde pública e decisões de políticas públicas em relação ao uso pré-natal de cigarros eletrônicos[83].

Nos EUA, a nicotina e a maconha são as drogas lícitas e ilícitas mais utilizadas entre as gestantes. É importante ressaltar que a nicotina e a cannabis agora estão sendo combinadas para consumo por meio de cigarros eletrônicos, um dispositivo de entrega cada vez mais popular. Tanto a nicotina quanto o tetrahidrocanabinol (THC), o principal componente psicoativo da cannabis, atravessam a barreira placentária. No entanto, as consequências do uso pré-natal de cannabis não são bem compreendidas, e menos se sabe sobre os possíveis efeitos combinados quando consumidos com nicotina, especialmente por meio de cigarros eletrônicos. O presente estudo usou um modelo de roedor para examinar como a exposição pré-natal do cigarro eletrônico à nicotina, THC e a combinação afeta o desenvolvimento motor entre os filhos. Ratas Sprague-Dawley grávidas foram expostas à nicotina (36 mg/mL), THC (100 mg/mL), a combinação ou veículo via inalação de cigarro eletrônico desde os dias gestacionais (DG) 5–20. Um par sexual por ninhada foi testado em uma tarefa de desenvolvimento sensório-motor precoce (dias pós-natal [DP] 12–20) e uma tarefa de coordenação motora de barra paralela (DP 30–32). A exposição pré-natal combinada à nicotina e ao THC atrasou o desenvolvimento sensório-motor, embora nenhuma das drogas produzisse prejuízos por conta própria. Em contraste, a exposição pré-natal à nicotina ou ao THC prejudicou a coordenação motora, enquanto a exposição combinada exacerbou esses efeitos, principalmente entre as mulheres. Esses dados ilustram que a exposição pré-natal à nicotina ou ao THC pode alterar o desenvolvimento motor e que a combinação pode produzir efeitos mais graves. Esses achados têm implicações

Parecer USP- OS 01/2022-PARTE II GGTAB (Toxicidade) (2782239) SEI 25351.911221/2019-74 / pg. 3656

importantes para mulheres grávidas, pois entendemos melhor os efeitos teratogênicos dessas drogas consumidas por meio de cigarros eletrônicos[83].

A nicotina e a cannabis são duas das drogas lícitas e ilícitas mais comumente consumidas durante a gravidez, muitas vezes consumidas juntas por meio de cigarros eletrônicos. Vaping é considerado uma alternativa mais segura do que as rotas tradicionais de consumo, mas as possíveis consequências da exposição pré-natal ao cigarro eletrônico são amplamente desconhecidas, principalmente quando essas duas drogas são consumidas em conjunto. Em um novo modelo de co-exposição, ratas Sprague-Dawley grávidas receberam nicotina (36 mg/mL), tetrahidrocanabinol (THC) (100 mg/mL), a combinação ou o veículo por meio de cigarros eletrônicos diariamente dos dias 5 a 20 de gestação, imitando o primeiro e segundo trimestres humanos. Amostras de sangue materno foram coletadas durante a gravidez para medir os níveis de drogas e metabólitos, e as temperaturas corporais antes e depois da exposição também foram medidas. Mães grávidas expostas à combinação de nicotina e THC apresentaram níveis plasmáticos de nicotina e cotinina mais baixos do que aquelas expostas apenas à nicotina; da mesma forma, o grupo de exposição combinada também apresentou níveis plasmáticos mais baixos de THC e metabólitos de THC (THC-OH e THC-COOH) do que aqueles expostos apenas ao THC. A exposição pré-natal à nicotina diminuiu gradualmente as temperaturas iniciais do corpo a cada dia, com exposição crônica, enquanto a exposição ao THC diminuiu as temperaturas durante as sessões individuais. Apesar desses efeitos fisiológicos, nenhuma mudança foi observada na ingestão de comida ou água, ganho de peso ou resultados básicos da ninhada. O uso desse modelo pode ajudar a elucidar os efeitos da co-exposição ao THC e à nicotina por meio de cigarros eletrônicos em usuários e seus filhos. Compreender os efeitos do co uso durante a gravidez é fundamental para melhorar a educação das gestantes sobre o uso pré-natal de cigarros eletrônicos e tem implicações importantes para as políticas públicas[84].

A incidência de e-cigarro, ou vaping, lesão pulmonar associada ao uso do produto (EVALI) foi associada ao vaping de produtos de tetrahidrocanabinol (THC) aos quais o acetato de vitamina E (VEA) foi adicionado. Neste trabalho,

Parecer USP- OS 01/2022-PARTE II GGTAB (Toxicidade) (2782239) SEI 25351.911221/2019-74 / pg. 3657

vaporizamos misturas de THC/VEA em níveis elevados de potência usando uma variedade de cartuchos vaping de bobina de cerâmica e um dispositivo vaping disponível comercialmente, enquanto medimos simultaneamente a temperatura e coletamos o condensado vaporizado. O condensado de vapor coletado foi analisado quanto à evidência de decomposição de VEA por GC/MS, GC/FT-IR/MS e LC-APCI-HRMS/MS. A temperatura média máxima para todos os cartuchos examinados na potência selecionada excedeu 430°C, com uma faixa de 375–569°C, bem além do necessário para a decomposição térmica do VEA. A recuperação percentual de VEA e Δ9-THC da mistura vaporizada em seis cartuchos variou de 71,5 a 101% e de 56,4 a 88,0%, respectivamente. A análise do material vaporizado condensado identificou os produtos de decomposição VEA duroquinona (DQ), 1-pristene e monoacetato de durohidroquinona (DHQMA); um composto consistente com 4-acetoxi-2,3,5-trimetil-6-metileno-2,4-ciclohexadienona (ATMMC) também foi detectado. A concentração de DQ produzida a partir da vaporização da mistura de THC/VEA em um cartucho foi de 4,16 ± 0,07 µg por mg de condensado de vapor[85].

Questão 5

É possível afirmar que o consumo destes produtos é seguro do ponto de vista toxicológico?

Há evidências da presença de toxicidade (in vitro, in vivo, em animais e em humanos) com o uso de DEFs, seja identificando elementos tóxicos em sua composição, ou na emissão do aerossol, como carbonilas, compostos orgânicos voláteis (VOCs), metais, hidrocarbonetos aromáticos policíclicos (PAHs), nitrosaminas específicas do tabaco (TSNAs), sabores, solventes, e outros.

E a presença dessas diversas substâncias, sabidamente tóxicas à saúde, em um conteúdo aspirado ou em seus constituintes, por si só caracterizariam a ausência de segurança desses dispositivos.

Parecer USP- OS 01/2022-PARTE II GGTAB (Toxicidade) (2782239) SEI 25351.911221/2019-74 / pg. 3658

Entretanto, soma-se a essa constatação, evidências experimentais da presença de dano celular, tecidual e orgânico resultante diretamente de seus constituintes e de suas emissões gasosas e/ou de vaporização.

Lembrando ainda, da possibilidade de variação do grau de injúria produzido na dependência das variações do modo de uso dos DEFs (principalmente abertos) e do comportamento de seus usuários.

E-líquidos com conteúdo e sabores variados de nicotina foram aerossolizados através de meio de crescimento e expostos à linha celular epitelial brônquica humana (BEAS-2B) e à linha celular humana de monócitos-macrófagos (THP-1) in vitro. A citotoxicidade em resposta a aerossóis de cigarro eletrônico foi medida pelo ensaio MTT em células BEAS-2B e a resposta inflamatória foi medida por TNF-α, IL-6, IL-8 e MCP-1 liberados de células THP-1. Além disso, o marcador de estresse oxidativo, REDD1, e o impacto na fagocitose, foram avaliados após a exposição de macrófagos derivados de BEAS-2B e THP-1, respectivamente. Extrato de fumaça de cigarro foi usado como controle positivo com conhecida citotoxicidade e comprometimento da resposta inflamatória. Aerossóis de cigarro eletrônico induziram toxicidade celular moderada em células epiteliais brônquicas. Nossos dados também mostram que baixos níveis de nicotina são menos prejudiciais para as células epiteliais brônquicas, e sabores em e-líquidos influenciam os marcadores combinados de resposta inflamatória, fagocitose e REDD1 quando examinados in vitro. Nossos bioensaios in vitro podem ser utilizados para medir efetivamente os efeitos induzidos pelo sabor e pela nicotina dos cigarros eletrônicos na resposta inflamatória combinada e na citotoxicidade em macrófagos humanos e células epiteliais brônquicas humanas, respectivamente[86].

No presente estudo, investigamos, pela primeira vez, se os cigarros eletrônicos com sabor e contendo nicotina induzem a disfunção endotelial para resultar em angiogênese prejudicada e cicatrização de feridas, particularmente em condições diabéticas. Cigarros eletrônicos contendo nicotina com vários conteúdos de nicotina (0, 1,2%, 2,4%), e cigarros eletrônicos com sabor de tabaco clássico, menta, mentol e baunilha ou frutas de BLU (nicotina 2,4%) ou

Parecer USP- OS 01/2022-PARTE II GGTAB (Toxicidade) (2782239) SEI 25351.911221/2019-74 / pg. 3659

JUUL (nicotina 3%) foram usados para tratar células endoteliais in vitro e camundongos diabéticos induzidos por estreptozotocina in vivo. A produção de superóxido de células endoteliais, determinada por imagem fluorescente de di-hidroetídio (DHE) e ressonância de spin eletrônico (ESR), foi acentuadamente aumentada pela exposição ao extrato de cigarro eletrônico (e-CSE) de maneira dependente do conteúdo de nicotina, enquanto o óxido nítrico (NO) a biodisponibilidade detectada pela imagem fluorescente DAF-FM diminuiu substancialmente. Todos os diferentes cigarros eletrônicos com sabor examinados também mostraram efeitos significativos no aumento da produção de superóxido, ao mesmo tempo em que diminuíram a biodisponibilidade de NO. A apoptose das células endoteliais avaliada pela atividade da caspase 3 foi acentuadamente aumentada pela exposição ao e-CSE preparado a partir de cigarros eletrônicos com sabor e contendo nicotina. Ensaios de feridas de monocamada endotelial revelaram que cigarros eletrônicos com sabor e contendo nicotina induziram reparo angiogênico prejudicado de feridas de monocamadas de células endoteliais. Além disso, a cicatrização de feridas estimulada pelo fator de crescimento endotelial vascular (VEGF) em camundongos diabéticos foi prejudicada pela exposição a e-CSEs preparados a partir de cigarros eletrônicos com sabor e contendo nicotina. Tomados em conjunto, nossos dados demonstram pela primeira vez que cigarros eletrônicos com sabor e contendo nicotina induzem disfunção endotelial por meio da produção excessiva de ROS, resultando em diminuição da biodisponibilidade de NO, aumento na apoptose de células endoteliais e comprometimento da angiogênese e cicatrização de feridas, especialmente em condições diabéticas. Essas respostas de disfunção endotelial provavelmente estão por trás dos efeitos nocivos dos cigarros eletrônicos em órgãos ricos em endotélio, como coração e pulmões. Esses dados também indicam que uma regulamentação rigorosa sobre o uso de cigarros eletrônicos deve ser aplicada em pacientes diabéticos e/ou cirúrgicos para evitar consequências graves do comprometimento da angiogênese/cicatrização de feridas[87].

O objetivo do presente estudo foi avaliar a presença de contaminantes derivados de metal e plástico em quatro diferentes e-líquidos comerciais com alta concentração de nicotina e seu efeito citotóxico em células epiteliais brônquicas

Parecer USP- OS 01/2022-PARTE II GGTAB (Toxicidade) (2782239) SEI 25351.911221/2019-74 / pg. 3660

humanas normais por uma série de ensaios in vitro, em comparação com o cigarro de referência 1R6F, usando um sistema de exposição de interface ar-líquido (ALI). Além disso, avaliamos o efeito da exposição ao aerossol no estresse oxidativo, medindo a produção de espécies reativas de oxigênio e o potencial mitocondrial. Nossos resultados não mostraram contaminantes em todos os e-líquidos e um efeito citotóxico significativamente reduzido do aerossol de e-líquido em comparação com a fumaça do cigarro, bem como uma integridade mitocondrial mantida. Além disso, nenhuma produção de espécies reativas de oxigênio foi detectada com o aerossol de cigarro eletrônico(88).

Vaping de cigarro eletrônico (e-cigarette), contendo nicotina e/ou Δ^{8}, Δ^{9} ou Δ^{10} ou Δ^{o} tetraidrocanabinol (Δn -THC), está associado a um surto de e-cigarette, ou vaping, lesão pulmonar associada ao uso do produto (EVALI). Apesar de milhares serem hospitalizados com EVALI, muito permanece desconhecido sobre diagnóstico, tratamento e patogênese da doença. Biomarcadores de inflamação, estresse oxidativo e mediadores lipídicos podem ajudar a identificar usuários de cigarro eletrônico com EVALI. Coletamos plasma e urina junto com dados demográficos e relacionados ao vaping de indivíduos EVALI (idade de 18 a 35 anos) e não usuários pareados por sexo e idade em um estudo piloto. Os biomarcadores foram avaliados por ELISA/EIA e ensaios baseados em Luminex. Níveis elevados de metabólito THC (11-nor-9-carboxi-Δ9-THC) foram encontrados no plasma de indivíduos EVALI em comparação com não usuários. Os níveis de 8-hidroxi-2'-desoxiguanosina (8-OHdG), um biomarcador de dano oxidativo ao DNA, e 8-isoprostano, um marcador de estresse oxidativo, foram ligeiramente aumentados em amostras de urina de indivíduos EVALI em comparação com não usuários. Por outro lado, os níveis plasmáticos de mediadores lipídicos, incluindo resolvin D1 (RvD1) e prostaglandina E2 (PGE2), foram significativamente menores em indivíduos EVALI em comparação com não usuários. Ambos os biomarcadores pró-inflamatórios, como fator de necrose tumoral -α, proteína inflamatória de macrófagos-1β, RANTES (regulado na ativação, células T normais expressas e secretadas) e fator estimulante de colônias de granulócitos-macrófagos, bem como biomarcadores anti-inflamatórios, como interleucina-9 e CC10/16, foram diminuídos no plasma de indivíduos EVALI em comparação com não-usuários, apoiando uma possível

Parecer USP- OS 01/2022-PARTE II GGTAB (Toxicidade) (2782239) SEI 25351.911221/2019-74 / pg. 3661

resposta inflamatória desregulada em indivíduos EVALI. Elevações significativas nos biomarcadores de estresse oxidativo na urina e no plasma, bem como reduções nos mediadores lipídicos, foram mostradas em indivíduos EVALI. Esses biomarcadores não invasivos (8-OHdG, 8-isoprostano, RvD1 e CC10/16), individual ou coletivamente, podem servir como ferramentas no diagnóstico de futuros sujeitos do EVALI(89).

Este estudo foi um estudo exploratório em duas partes. A Parte A foi projetada para elucidar a absorção e deposição de nicotina marcada com 11C inalada na cavidade oral, vias respiratórias, pulmões e sangue. A Parte B iluminou a captação e deposição no cérebro e no sangue. Duas formulações diferentes de nicotina (freebase e nicotina lactato) foram aerossolizadas e inaladas usando o cigarro eletrônico mybluTM. Cada sujeito do estudo inalou uma das formulações. Doravante, o e-cigarro mybluTM é referido como o e-cigarro. Na parte A, os participantes do estudo realizaram dois exames PET/CT de [11C] nicotina de 40 minutos, um sobre os pulmões e outro sobre a boca e as vias respiratórias superiores. O tempo entre as sessões de PET/CT foi de pelo menos três horas para permitir a deterioração e eliminação da [11C]nicotina. Na parte B, os indivíduos tiveram uma PET/CT de [11C]nicotina de 30 minutos sobre o cérebro. [11C] A nicotina foi administrada como 1–2 tragadas, inaladas como aspirações profundas do cigarro eletrônico. Os indivíduos da parte B do estudo foram submetidos a uma sequência de volume cerebral 3D ponderada em T1 (T1w) para referência anatômica no mesmo dia da PET/TC. Na parte A, a tomografia computadorizada de dose ultrabaixa (ULDCT) para correção de atenuação iniciada antes da tomografia PET também foi usada para informações anatômicas(90).

Quinze indivíduos adultos saudáveis (3 homens e 12 mulheres), de 51 a 65 anos (58 +/- 4,4 anos) com peso corporal entre 51 e 85 kg (média de 71 kg), foram incluídos neste estudo. Os principais critérios de inclusão foram boa saúde geral, fumante diário de cigarros combustíveis, com idade entre 50 e 65 anos, e ausência de doenças ou distúrbios clinicamente significativos (conforme julgado pela avaliação do investigador de seu histórico médico). Medidas de pressão arterial e frequência de pulso, eletrocardiograma de 12 derivações (ECG) e

Parecer USP- OS 01/2022-PARTE II GGTAB (Toxicidade) (2782239) SEI 25351.911221/2019-74 / pg. 3662

exames laboratoriais clínicos foram realizados. Todos os indivíduos estavam livres de doenças clinicamente significativas que afetavam o trato respiratório ou qualquer condição que pudesse influenciar os resultados do estudo ou a capacidade do indivíduo de participar. Além disso, eles não tinham histórico de alcoolismo ou abuso de substâncias. As mulheres do estudo não tinham potencial para engravidar, ou seja, pós-menopausa, esterilizadas ou verificadas por medições de hormônio folículo-estimulante e estradiol no sangue. Para a parte B, foram excluídos os indivíduos com condições que contraindicam a ressonância magnética (MRI)[90].

Quinze fumantes adultos saudáveis participaram do estudo de duas partes para avaliar a distribuição e o acúmulo de [11 C] nicotina nas vias respiratórias e no cérebro. Dados de atividade de tempo para as vias respiratórias, pulmões, esôfago e cérebro foram obtidos. 31-36% de ambas as formulações traçadoras inaladas acumularam-se no pulmão em 15-35 s. [11 C] Nicotinefreebase exibiu maior captação e deposição nas vias respiratórias superiores. Para [11 C] nicotinalactato, a deposição cerebral atingiu um pico de 4-5%, com um pico anterior e um declínio mais acentuado. Um perfil cinético diferente foi obtido para [11 C] nicotinalactato com menor captação e acúmulo de traçador nas vias respiratórias superiores e um pico mais precoce e um declínio mais acentuado no pulmão e no cérebro. O uso de formulações de lactato de nicotina em cigarros eletrônicos pode, portanto, contribuir para uma maior aceitação e satisfação do fumante adulto em comparação com as formulações de base livre, auxiliando potencialmente na transição dos cigarros combustíveis e na aceleração das iniciativas de redução de danos do tabaco[90].

Nossos dados sugerem que o tipo de sal de nicotina usado em e-liquids e vape-bars, derivados de tabaco ou sintéticos, desempenha um papel na modulação da geração de ROS após a aerossolização de componentes de e-líquidos. Para explicar melhor, foram observadas diferenças significativas na geração de ROS entre TFN e produtos vape contendo nicotina derivados do tabaco contendo bebida e aromatizante de menta/gelo. No entanto, diferenças não significativas na geração de ROS foram observadas entre TFN e produtos vape contendo nicotina derivados do tabaco com aroma de frutas e tabaco. Nossos dados

Parecer USP- OS 01/2022-PARTE II GGTAB (Toxicidade) (2782239) SEI 25351.911221/2019-74 / pg. 3663

sugerem que os agentes aromatizantes usados em cigarros eletrônicos contendo nicotina sintética desempenham um papel na modulação dos níveis de ROS nos aerossóis gerados. Nossos dados também indicam que os agentes aromatizantes usados em e-líquidos afetam a geração de ROS acelular de cigarros eletrônicos contendo nicotina sintética e cigarros eletrônicos contendo nicotina derivada do tabaco de sabores comparáveis de maneira diferente[91].

Da mesma forma, os resultados de nosso estudo parecem concordar com nosso estudo anterior, cujos dados sugeriram que os agentes aromatizantes usados em vapebars contendo nicotina derivados do tabaco desempenham um papel na modulação da geração de ROS após a aerossolização do componente e-líquido. Em relação aos efeitos do conteúdo de nicotina na geração de ROS e estresse oxidativo, um estudo descobriu que a nicotina aumenta o estresse oxidativo em células mesencefálicas de ratos de maneira dose-dependente. Outro estudo descobriu que os aerossóis de cigarros eletrônicos e líquidos com sabor promoveram o estresse oxidativo nas células epiteliais do pulmão H292, bem como nos pulmões de camundongos. Além disso, um estudo descobriu que as ROS geradas a partir de cigarros eletrônicos eram altamente dependentes do sabor do líquido eletrônico usado (frutado e tabaco). No entanto, faltam estudos que examinem as diferenças na geração de ROS em sistemas celulares e acelulares devido ao uso de produtos vape contendo nicotina derivados do tabaco e TFN. Embora estudos anteriores tenham mostrado que a voltagem, o sabor e a concentração de nicotina têm um papel na modulação dos níveis de ROS gerados por cigarros eletrônicos, os resultados de nosso estudo mostram que o tipo de sal de nicotina usado (sintético ou derivado do tabaco) também. Curiosamente, notamos que entre os produtos vape com sabor de menta/resfriado analisados (Spearmint e Banana Ice), o nível de ROS gerado pelo produto vape de nicotina sintética foi significativamente menor do que o gerado por seu sabor específico derivado do tabaco nicotina- contendo contrapartida. Além disso, entre os produtos vape com sabor de bebida/bebida analisados, o produto vape sintético contendo nicotina gerou significativamente menos ROS do que sua contraparte contendo nicotina derivada do tabaco. A nicotina sintética carece das impurezas contidas na nicotina derivada do tabaco. Os produtos vape que usam nicotina sintética não possuem nitrosaminas

Parecer USP- OS 01/2022-PARTE II GGTAB (Toxicidade) (2782239) SEI 25351.911221/2019-74 / pg. 3664

específicas do tabaco (TSNAs), um carcinógeno encontrado no tabaco e na nicotina derivada do tabaco. Em nosso estudo, as diferenças em ROS exógenas entre aerossóis gerados por TFN e produtos vape contendo nicotina derivados de tabaco com sabor de limonada rosa, hortelã e banana-gelo podem ser devido às diferenças de impurezas dentro de cada tipo de sal de nicotina (tabaco - derivado ou sintético) usado. No entanto, para determinar se os resultados observados para os ENDS com sabor de Pink Punch Lemonade, Spearmint e Banana Ice são devidos a diferenças no nível de impurezas na nicotina salgada usada, a triagem de cigarro eletrônico por meio de espectrometria de massa de plasma acoplado indutivamente (ICP-MS) é preciso[91].

Para avaliar o efeito de exposições repetidas de ENDS, células epiteliais brônquicas humanas normais primárias (NHBE) cultivadas na interface ar-líquido (ALI) foram expostas a preparações de cigarro e ENDS diariamente por 10 dias. As preparações de fumaça de cigarro alteraram significativamente a expressão gênica de maneira dose-dependente em comparação com o controle do veículo, incluindo genes ligados ao estresse oxidativo, metabolismo xenobiótico, vias de câncer, transição epitelial-mesenquimal, metabolismo de ácidos graxos, degradação de colágeno e matriz extracelular, glicosilação, e quimiocinas/citocinas, que são vias conhecidas por serem alteradas em fumantes. Por outro lado, as preparações de ENDS tiveram efeito mínimo nas vias de transcrição. Usando um modelo primário de cultura de vias aéreas NHBE, observamos várias alterações na via transcricional após exposições repetidas a preparações de cigarro e ENDS. Vários genes diferenciados associados a exposições a preparações de cigarros foram observados de maneira semelhante em fumantes humanos. Muito poucas vias foram reguladas pelas preparações de ENDS neste estudo, particularmente em altas doses, e mudança de dobra menos pronunciada quando comparada às preparações de cigarro. As alterações transcricionais induzidas por preparações de cigarro refletem algumas das alterações fisiológicas recentemente relatadas por nosso grupo após uma exposição de 10 dias em culturas primárias de NHBE. Por outro lado, as preparações de ENDS parecem regular muito menos vias em comparação com as preparações de cigarro, refletindo as alterações fisiológicas mínimas relatadas anteriormente. Este estudo também demonstra o uso de culturas

Parecer USP- OS 01/2022-PARTE II GGTAB (Toxicidade) (2782239) SEI 25351.911221/2019-74 / pg. 3665

primárias de NHBE em ALI como um modelo in vitro adequado para avaliação de produtos de tabaco, o que reflete respostas semelhantes às observadas em humanos. Uma vez que as preparações de ENDS induzem alterações transcricionais únicas, embora menos respostas de via, recomendam-se mais investigações sobre esses genes(92).

O extrato de vapor E-cig (EVE) e o extrato de fumaça de cigarro (CSE) foram criados borbulhando vapor e fumaça, respectivamente, no meio de cultura celular. Human vocal fold fibroblasts (hVFFs) foram expostos a EVE sem ou com nicotina ou CSE por 24 horas. Células não tratadas foram usadas como grupo controle. As células foram coletadas e a citotoxicidade, a matriz extracelular e a expressão de genes inflamatórios e os danos ao DNA foram avaliados. EVE não diluído sem e com nicotina reduziu a viabilidade dos hVFFs a um nível citotóxico. CSE reduziu a viabilidade de hVFFs em maior extensão do que EVE e induziu danos ao DNA medidos por quebras de fita dupla de DNA. Nenhuma alteração na expressão gênica foi observada após a exposição a EVE ou CSE. Ainda há muito a ser elucidado sobre os efeitos dos cigarros eletrônicos na saúde, especialmente no que diz respeito às pregas vocais. Nós investigamos os efeitos de EV e CS em hVFFs cultivados. Descobrimos que o vapor do e-cig não é inerte e induz citotoxicidade em hVFFs. Este efeito não foi dependente da nicotina. Maiores reduções na viabilidade celular e evidências de danos ao DNA foram observadas após a exposição ao CSE, sugerindo que os cigarros convencionais podem induzir mais danos, pelo menos a curto prazo. Em resumo, este é o primeiro estudo conhecido a avaliar os efeitos de EVE em hVFFs. Os resultados formam a base para uma metodologia in vitro para estudos futuros. A longo prazo, os resultados nos ajudarão a desenvolver investigações in vivo destinadas a interpretar os mecanismos biológicos alterados pelos e-cigs e contribuir para o desenvolvimento de novas estratégias de tratamento(93).

Os macrófagos alveolares (AMs) são células imunes residentes no pulmão que fagocitam partículas e patógenos inalados e ajudam a coordenar a resposta imune do pulmão à infecção. Pouco se sabe sobre o impacto do uso crônico de cigarro eletrônico (ou seja, vaping) nesse importante tipo de célula pulmonar. Assim, determinamos o efeito do vaping no fenótipo AM e na expressão gênica.

Parecer USP- OS 01/2022-PARTE II GGTAB (Toxicidade) (2782239) SEI 25351.911221/2019-74 / pg. 3666

Recrutamos nunca fumantes, fumantes e usuários de cigarro eletrônico (vapers) e realizamos broncoscopias de pesquisa para isolar AMs de amostras de fluido de lavagem broncoalveolar e células epiteliais de escovações brônquicas. Em seguida, realizamos análises morfológicas e usamos a plataforma Nanostring para procurar mudanças na expressão gênica. AMs obtidos de fumantes e vapers foram fenotipicamente distintos daqueles obtidos de não fumantes e uns dos outros. A imunocitoquímica revelou que os AMs vapers tinham uma expressão significativamente elevada da sintase induzível de óxido nítrico (M1) e uma expressão significativamente reduzida de CD301a (M2) em comparação com não fumantes ou fumantes. Os AMs de Vapers e epitélios brônquicos exibiram mudanças únicas na expressão gênica em comparação com não fumantes ou fumantes. Além disso, os AMs dos vapers foram os mais afetados de todos os grupos e tiveram 124 genes exclusivamente regulados negativamente. A análise da ontologia genética revelou que vapers e fumantes tiveram mudanças opostas nos processos biológicos. Esses dados indicam que o vaping causa alterações únicas nos AMs e no epitélio brônquico em comparação com não fumantes e fumantes, o que pode afetar a defesa do hospedeiro pulmonar. Esses dados indicam que vapers “saudáveis” normais têm AMs alterados e podem estar em risco de desenvolver respostas imunes anormais a estímulos inflamatórios[94].

Este estudo caracterizou produtos químicos desenvolvidos quando óleos diluentes foram aquecidos a temperaturas que imitam produtos de cigarro eletrônico ou vaping (EVPs) para investigar a produção de produtos químicos potencialmente tóxicos que podem ter causado lesões pulmonares. VEA, vitamina E, coco e óleo de triglicerídeos de cadeia média (MCT) foram diluídos com etanol e então testados quanto a constituintes e impurezas usando um espectrômetro de massa de cromatografia gasosa (GC/MS). Óleos não diluídos foram aquecidos a 25◦C (controle), 150◦C e 250◦C em uma câmara inerte para imitar uma faixa de temperaturas indicativa de aerossolização de EVPs. Os produtos químicos volatilizados foram coletados usando tubos de dessorção térmica, analisados usando um GC/MS e identificados. A presença de produtos químicos identificados foi confirmada usando tempo de retenção e correspondência de espectros de íons com padrões analíticos. A análise direta

Parecer USP- OS 01/2022-PARTE II GGTAB (Toxicidade) (2782239) SEI 25351.911221/2019-74 / pg. 3667

dos óleos, conforme recebidos, revelou que o VEA e a vitamina E eram os principais constituintes de seus óleos, e os óleos de coco e MCT eram quase idênticos, tendo dois constituintes principais: tricaprilato de glicerol e 2-(decanoiloxi)propano-1,3-diil dioctanoato. Mais produtos químicos foram medidos e com intensidades maiores quando os óleos diluentes foram aquecidos a 250◦C em comparação com 150◦C e 25◦C. A vitamina E e os óleos de coco/MCT produziram diferentes emissões químicas. A presença de alguns produtos químicos identificados é uma consequência potencial para a saúde porque muitos são irritantes respiratórios conhecidos e toxinas respiratórias agudas. A exposição a uma mistura de produtos químicos perigosos pode ser relevante para o desenvolvimento ou exacerbação de EVALI, especialmente quando associada a danos físicos causados pela deposição pulmonar de aerossóis produzidos por óleos diluentes em aerossol[95].

Neste estudo, comparamos os efeitos dos cigarros de tabaco e dos cigarros eletrônicos nos células endoteliais da veia umbilical humana (HUVECs). Embora os cigarros eletrônicos também induzam os níveis de moléculas de adesão e citocinas pró-inflamatórias em HUVECs, os cigarros de tabaco mostraram dados toxicológicos muito mais graves, incluindo menor viabilidade celular, maior taxa apoptótica e níveis mais altos de inflamação e ROS em HUVECs. Examinamos os efeitos dos cigarros convencionais e dos cigarros eletrônicos na sobrevivência das células endoteliais, resposta inflamatória, expressão de moléculas de adesão e nível de ROS. Com base nesses dados, concluímos que, nesses aspectos, os cigarros eletrônicos parecem ser menos tóxicos do que fumar cigarros. E os cigarros eletrônicos podem ser uma boa alternativa aos cigarros de tabaco. No entanto, isso não significa que os cigarros eletrônicos não sejam prejudiciais. De fato, estudos sobre os efeitos a longo prazo na saúde humana são necessários[96].

Com o desenvolvimento dos tempos, os cigarros eletrônicos (e-cigarros) estão sendo recebidos por mais e mais pessoas. Comparamos os diferentes efeitos dos cigarros eletrônicos e cigarros de tabaco nas células endoteliais da veia umbilical humana (HUVECs) tratadas com os típicos extratos de aerossol de cigarro eletrônico (ECA) e extratos de fumaça de cigarro (CS) provenientes de

Parecer USP- OS 01/2022-PARTE II GGTAB (Toxicidade) (2782239) SEI 25351.911221/2019-74 / pg. 3668

lojas comerciais de varejo. As HUVECs foram tratadas com diferentes tipos de ECA ou CS com diferentes concentrações nicotínicas (0,03, 0,125, 0,5, 2, 8 ou 32 µg /mL). A viabilidade celular foi examinada pelo ensaio MTT. A apoptose celular foi investigada por laranja de acridina (AO) e coloração Hoechst 33258. Os ensaios de RT-PCR e western blot foram utilizados para analisar as moléculas de adesão e as citocinas inflamatórias liberadas pelas HUVECs. Além disso, as espécies reativas de oxigênio (ROS) intracelulares foram observadas por microscopia de fluorescência. Nossos dados mostraram que o CS (concentração de nicotina a 0,125 µg /mL) pode diminuir a viabilidade das HUVECs em 71%, mas não os quatro tipos de ECA. A taxa apoptótica foi de cerca de 32,5% no grupo CS. Independentemente dos níveis de adesão moléculas, citocinas inflamatórias ou ROS, foram maiores nos grupos CS do que nos grupos ECA. No geral, os quatro tipos de cigarros eletrônicos induziram significativamente menos citotoxicidade do que os cigarros de tabaco disponíveis comercialmente em HUVECs. O CS mostrou o impacto mais grave nos HUVECs. O ECA pode fornecer uma medida de redução de danos, especialmente no risco cardiovascular, depois que as pessoas mudam de cigarros de tabaco para cigarros eletrônicos[96].

Nossos resultados suportam o potencial reduzido de e-cigs em relação aos cigarros convencionais em um modelo in vitro de células epiteliais brônquicas, mesmo sob condições de exposição mais extremas (aerossol não diluído) do que aquelas de papéis replicados. Para estudos futuros, nossas descobertas sugerem que a diluição do aerossol e a normalização dos dados para refletir melhor a funcionalidade celular em vez da viabilidade serão importantes para alcançar os resultados mais precisos. Além disso, estudos futuros são agora necessários para demonstrar também in vitro os efeitos crônicos e o risco reduzido de ENDS. De fato, mostrou que o vaping crônico exerce efeitos biológicos marcantes no pulmão e que esses efeitos podem ser em parte mediados pela base PG/VG. No entanto, deve-se notar que este estudo, como também afirmado pelos autores, e muitos outros têm uma limitação importante em relação ao fato de que os vapers incluídos nos estudos eram em sua maioria ex-fumantes e, portanto, os resultados devem ser interpretados no contexto deste fundo. Da mesma forma, em relação ao recente surto de lesão pulmonar

Parecer USP- OS 01/2022-PARTE II GGTAB (Toxicidade) (2782239) SEI 25351.911221/2019-74 / pg. 3669

associada ao uso de produtos de cigarro eletrônico (EVALI), deve-se observar que isso ainda é motivo de debate e, na maioria dos casos, estava relacionado ao uso de drogas não aditivo comercial ou uso impróprio dos dispositivos[97].

Os sistemas eletrônicos de entrega de nicotina (ENDS) podem reduzir os riscos à saúde associados à exposição crônica à fumaça e seus potenciais benefícios têm sido objeto de intenso debate científico. Nosso objetivo foi replicar três estudos publicados sobre os efeitos citotóxicos e inflamatórios da fumaça do cigarro e do aerossol ENDS em um estudo multicêntrico independente. Nosso objetivo foi estabelecer a confiabilidade dos resultados e a robustez das conclusões, replicando os protocolos experimentais dos autores e validando-os com diferentes técnicas. Células epiteliais brônquicas humanas (NCI-H292) foram expostas à fumaça total do cigarro e à fase de vapor e ao aerossol do ENDS. Também avaliamos as citocinas inflamatórias interleucina-6 e interleucina-8 e o mediador da remodelação da matriz metaloproteinase-1. Replicamos os resultados de viabilidade celular e confirmamos que quase 80% dos efeitos citotóxicos são devidos a compostos voláteis na fase de vapor da fumaça. Nossos achados comprovaram os efeitos citotóxicos reduzidos do aerossol ENDS. No entanto, nossos dados sobre a atividade inflamatória e remodeladora desencadeada pela fumaça diferiram significativamente daqueles nos relatórios originais. Tomados em conjunto, dados independentes de vários laboratórios demonstraram claramente a toxicidade reduzida dos produtos ENDS em comparação com os cigarros[97].

O uso de cigarro eletrônico (e-cig), particularmente na população jovem, é uma preocupação crescente. Sabe-se que o e-cig causa disfunção endotelial, fator de risco para o desenvolvimento de doenças cardiovasculares; no entanto, os mecanismos envolvidos permanecem obscuros. Nossa hipótese é que longos RNAs não codificantes (lncRNAs) podem desempenhar um papel na disfunção endotelial induzida por e-cig. Aqui, identificamos lncRNAs que são desregulados em células endoteliais derivadas de células-tronco pluripotentes induzidas por humanos (iPSC-ECs) após 24 h de tratamento com extrato de aerossol e-cig por meio de análise de microarray. Realizamos análises da via Gene Ontology and Kyoto Encyclopedia of Genes and Genome (KEGG) dos mRNAs desregulados

Parecer USP- OS 01/2022-PARTE II GGTAB (Toxicidade) (2782239) SEI 25351.911221/2019-74 / pg. 3670

após a exposição ao e-cig e construímos redes de co-expressão dos 5 principais lncRNAs regulados positivamente e os 5 principais lncRNAs regulados negativamente, e os mRNAs que estão correlacionados com eles. Além disso, os efeitos funcionais de derrubar o transcrito 1 associado ao câncer de pulmão do lncRNA (LUCAT1) nos fenótipos EC foram determinados, pois era um dos lncRNAs significativamente regulados positivamente após a exposição ao e-cig com base em nosso perfil. 183 lncRNAs e 132 mRNAs foram regulados positivamente, enquanto 297 lncRNAs e 413 mRNAs foram regulados negativamente após a exposição ao e-cig. Também observamos que o e-cig causou desregulação do metabolismo endotelial, resultando em aumento da atividade da FAO, maior potencial de membrana mitocondrial e diminuição da captação de glicose e glicólise. Esses resultados sugerem que o e-cig altera o metabolismo do CE aumentando a FAO para compensar a deficiência de energia nos CEs. Finalmente, o knockdown de LUCAT1 preveniu a disfunção de CE induzida por e-cig, mantendo a barreira vascular, reduzindo o nível de espécies reativas de oxigênio e aumentando a capacidade de migração. Este estudo identifica um perfil de expressão de lncRNAs diferencialmente expressos e vários potenciais reguladores e vias em ECs expostos a e-cig, que fornecem informações sobre a regulação de lncRNAs e mRNAs e o papel das redes de lncRNA e mRNA na exposição de e-cig associada a ECs[98].

Este estudo fornece evidências de que fluidos EC e resíduos de aerossóis podem afetar adversamente a pele humana. A pele humana pode ser exposta a fluidos de recarga devido a vazamentos ou derramamentos e/ou contato com ECEAR em superfícies internas. Para fluidos de recarga e exposições ECEAR, as concentrações que produziram um efeito nos ensaios de queratinócitos e EpiDerm ™ estavam dentro da faixa que os usuários receberiam devido a derramamentos ou contato com superfícies contaminadas. Nosso estudo se concentrou em dois fluidos de recarga populares, contendo principalmente sabores doces com uma concentração de nicotina relativamente baixa, disponíveis on-line e em lojas. Churrios foi mais citotóxico para queratinócitos do que Dewberry Cream e ambos os fluidos aumentaram ROS extracelulares e intracelulares. Nosso trabalho demonstrou um claro aumento na secreção de marcadores inflamatórios após a exposição ALI de tecidos 3D EpiDerm ™ a PG,

Parecer USP- OS 01/2022-PARTE II GGTAB (Toxicidade) (2782239) SEI 25351.911221/2019-74 / pg. 3671

que está presente na maioria dos produtos de EC. Usuários de EC e funcionários em lojas de vape devem estar cientes de que danos podem ser causados ao manusear e/ou tocar em fluidos de recarga, ECs com vazamento ou ao tocar em ECEAR. Nossos dados sugerem a necessidade de regulamentação de solventes em produtos EC e acúmulo de ECEAR em ambientes internos(99).

Nosso objetivo foi avaliar os efeitos de fluidos de recarga de EC e resíduo de aerossol exalado de EC (ECEAR) em queratinócitos humanos cultivados e MatTek EpiDerm ™, um modelo 3D de pele humana com interface ar-líquido. A quantificação de produtos químicos de sabor e nicotina em fluidos de recarga Dewberry Cream e Churrios foi feita usando GC-MS. Os produtos químicos de sabor dominantes foram maltol, etil maltol, vanilina, etil vanilina, álcool benzílico e furaneol. A citotoxicidade foi determinada com os ensaios de MTT e LDH, e os marcadores inflamatórios foram quantificados com ELISAs. Churrios foi citotóxico para queratinócitos no ensaio MTT, e ambos os fluidos induziram a produção de ROS no meio (ROS- ROSGlo ™) e nas células (CellROX). A exposição de EpiDerm ™ a concentrações relevantes de Dewberry Cream e Churrios por 4 ou 24 horas causou secreção de marcadores inflamatórios (IL-1α, IL-6 e MMP-9), sem alterar a histologia de EpiDerm ™. Fluidos produzidos em laboratório com propilenoglicol (PG) ou PG mais um produto químico de sabor não produziram efeitos citotóxicos, mas aumentaram a secreção de IL-1α e MMP-9, que foi atribuída ao PG. ECEAR derivado de Dewberry Cream e Churrios não produziu citotoxicidade com Epiderm ™, mas Churrios ECEAR induziu a secreção de IL-1α. Esses dados suportam a conclusão de que os produtos químicos EC podem causar dano oxidativo e inflamação na pele humana(99).

Os resultados deste estudo preliminar mostram que e-líquidos com sabores de canela, mentol, morango, baunilha e banana são citotóxicos para células RPE com maior toxicidade na presença de nicotina, enquanto e-líquidos de uva, chocolate, cola, tabaco, e os sabores de caramelo apresentaram pouca ou nenhuma citotoxicidade. Nossos dados podem ajudar a informar os usuários de cigarro eletrônico para identificar certos sabores em líquidos de recarga que podem representar risco para o epitélio da retina. Nossos resultados fornecem

Parecer USP- OS 01/2022-PARTE II GGTAB (Toxicidade) (2782239) SEI 25351.911221/2019-74 / pg. 3672

indicações precoces de que a exposição ao líquido do cigarro eletrônico é deletéria para o epitélio da retina; no entanto, estudos mais aprofundados são necessários para expandir nossas descobertas e avaliar se os aromas podem afetar as várias funções das células RPE e podem contribuir para a AMD. Estudos futuros para avaliar os efeitos de diferentes sabores de cigarros eletrônicos em células EPR primárias que são o modelo fisiológico mais relevante seriam necessários[100].

O tabagismo é um fator etiológico da degeneração macular relacionada à idade (DMRI). Embora a fumaça do cigarro tenha sido extensivamente pesquisada para a degeneração das células do epitélio pigmentar da retina (RPE), o potencial de efeitos adversos no epitélio da retina após a exposição ao líquido de recarga de cigarro eletrônico com sabor nunca foi explorado. Neste estudo preliminar, examinamos os efeitos de 20 e-líquidos (10 sem nicotina com sabor diferente e 10 ricos em nicotina) usados em cigarros eletrônicos na atividade metabólica, integridade da membrana e potencial de membrana mitocondrial do EPR células. Nossos resultados mostraram que dos sabores estudados na faixa de concentração: 0,5, 1 e 2% v/v por um período de 48 h, canela foi o mais tóxico e mentol foi o segundo mais tóxico, enquanto outros sabores apresentaram menor ou nenhuma citotoxicidade. A presença de nicotina aumentou a citotoxicidade para canela, mentol, morango, baunilha e banana, enquanto para outros sabores não houve sinergismo. Juntos, nossos resultados demonstram que a exposição de EPR a líquidos aromatizados de recarga de cigarro eletrônico causou citotoxicidade significativa e pode ser um fator de risco para o desenvolvimento de patogênese retiniana, embora estudos mais aprofundados sejam necessários[100].

O presente estudo testou a hipótese de que a exposição fetal ao e-cig induz um perfil aberrante de metilação do DNA no cérebro em desenvolvimento, levando à alteração de sinalização de fluxo autofágico e programação de um fenótipo sensível à encefalopatia hipóxico-isquêmica neonatal (EHI). Ratas grávidas foram expostas a aerossol de e-cig intermitente crônico. Os recém-nascidos foram examinados com 9 dias de idade. A exposição materna ao cigarro eletrônico diminuiu o peso corporal e o peso do cérebro, mas aumentou a

Parecer USP- OS 01/2022-PARTE II GGTAB (Toxicidade) (2782239) SEI 25351.911221/2019-74 / pg. 3673

proporção de peso do cérebro para o corpo dos recém-nascidos. A exposição ao cigarro eletrônico induziu um aumento dependente do gênero na lesão cerebral induzida por isquemia hipóxica em recém-nascidos do sexo masculino, associada ao aumento da atividade das espécies reativas de oxigênio (ROS). Ele alterou diferencialmente a expressão da metiltransferase do DNA e aumentou os níveis globais de metilação do DNA e a metilação CpG específica no promotor do gene 5 (ATG5) relacionado à autofagia. Além disso, a exposição materna ao e-cig causou downregulations de ATG5, proteína associada a microtúbulos 1 cadeia leve 3b e expressão de sirtuína 1 em cérebros neonatais. É importante ressaltar que o knockdown de ATG5 em filhotes neonatos exagerou a EHI neonatal. Em conclusão, o presente estudo revela que a exposição materna ao e-cig diminui a expressão gênica relacionada à autofagia por meio da hipermetilação do DNA, levando à programação de um fenótipo sensível à hipóxia-isquêmica no cérebro neonatal[101].

Uma diminuição significativa na expressão da proteína sirtuína (Sirt1) nos cérebros neonatais foi observada no grupo exposto ao e-cig, o que sugere que a repressão Sirt1 pode ser um mecanismo molecular chave que liga a exposição materna ao e-cig aos seus resultados prejudiciais mediados no cérebro da prole. É bem conhecido que Sirt1 é um importante regulador da epigenética, que não apenas desacetila histonas para modular a função da cromatina, mas também pode desacetilar fatores de transcrição para regular a expressão de genes-alvo positiva ou negativamente. Tem sido sugerido que Sirt1 está fortemente ligada à metilação do DNA via desacetilação de Dnmt. Especificamente, a ativação de Sirt1 pode desacetilar Dnmt, levando a aumentos em sua atividade de metiltransferase e DNAmetilação, o que resulta em alteração da expressão do gene alvo. Numerosos estudos sugerem que a autofagia e os genes associados ao estresse oxidativo são os principais alvos da Sirt 1. Demonstrou-se que a Sirt1 regula o estresse oxidativo por meio da regulação do gene NOX. Curiosamente, a inibição de Sirt1 com agentes farmacológicos ou siRNA leva a uma elevação dos níveis de ROS, sugerindo uma relação causal entre Sirt1 e ROS. Nossos estudos recentes em um modelo de rato grávida com diabetes mellitus gestacional também demonstraram que Sirt1 pode interagir com a metilação do DNA, autofagia e sinalização de ROS em que sua interação

Parecer USP- OS 01/2022-PARTE II GGTAB (Toxicidade) (2782239) SEI 25351.911221/2019-74 / pg. 3674

contribui para o desenvolvimento aberrante do fenótipo sensível à isquemia cardíaca na prole. Tomados em conjunto, nossos achados atuais com estudos anteriores sugerem que a expressão reduzida de Sirt1 pode ser um regulador molecular epigenético chave e um linker de rede entre a exposição fetal ao e-cig e a programação do fenótipo sensível à hipóxia-isquêmica do cérebro na vida pós-natal(101).

Os cigarros eletrônicos utilizam uma ampla gama de produtos químicos aromatizantes com efeitos na saúde respiratória que não são bem compreendidos. Neste estudo, usamos linhagens de células pulmonares associadas para avaliar os efeitos citotóxicos in vitro de 30 produtos químicos aromatizantes. Células epiteliais brônquicas humanas (BEAS-2B) e macrófagos virgens e ativados (THP-1) foram tratados com 10, 100 e 1000 μM de produtos químicos aromatizantes e analisados quanto a alterações na viabilidade, danos à membrana celular, espécies reativas de oxigênio (ROS) produção e liberação de citocinas inflamatórias. A viabilidade não foi afetada para todos os produtos químicos nas concentrações de 10 e 100 μM. A 1000 μM, as maiores reduções na viabilidade foram observadas com decanal, hexanal, nonanal, cinamaldeído, eugenol, vanilina, alfa-pineno e limoneno. Altas quantidades de ROS foram induzidas por vanilina, etil maltol e dicetonas (2,3-pentanodiona, 2,3-heptanodiona e 2,3-hexanodiona) de ambas as linhagens celulares. Células THP-1 virgens produziram níveis significativamente elevados de IL-1β, IL-8 e TNF-α quando expostas a etil maltol e hexanal. Células THP-1 ativadas liberaram aumento de IL-1β e TNF-α quando expostas ao etil maltol, mas muitos produtos químicos aromatizantes tiveram um aparente efeito supressor nas citocinas inflamatórias liberadas por macrófagos ativados, alguns com graus variados de citotoxicidade concomitante. As dicetonas, L-carvona e linalol suprimiram a liberação de citocinas na ausência de citotoxicidade. Essas descobertas fornecem informações sobre a citotoxicidade das células pulmonares e a liberação de citocinas inflamatórias em resposta a aromas comumente usados em cigarros eletrônicos(102).

Nosso estudo de 30 produtos químicos aromatizantes de cigarros eletrônicos em uma concentração de 1000 μM encontrou efeitos variáveis e complexos na

Parecer USP- OS 01/2022-PARTE II GGTAB (Toxicidade) (2782239) SEI 25351.911221/2019-74 / pg. 3675

citotoxicidade e na produção de citocinas inflamatórias em células epiteliais pulmonares humanas BEAS-2B e macrófagos pulmonares THP-1. Não foi observada citotoxicidade com nenhum produto químico a 10 e 100 uM. Os produtos químicos mais citotóxicos em ambas as linhagens celulares foram: alfa-pineno, decanal, eugenol, hexanal, nonanal e trans-2-hexen-1-al. As células THP-1 também foram sensíveis à citotoxicidade do cinamaldeído, etil maltol e limoneno. Efeitos pró e anti-inflamatórios foram observados, dependendo do produto químico, sendo o etil maltol o aromatizante mais pró-inflamatório, induzindo IL - 1β, IL-8 e TNF-α, além de causar citotoxicidade. Espécies reativas de oxigênio foram significativamente induzidas por vanilina, etil maltol e a classe das dicetonas, incluindo 2,3 - pentanodiona, 2,3-hexanodiona e 2,3-heptanodiona, mas não por 2,3-butanodiona. A modelagem sugeriu que SMILES canônico é uma maneira útil de agrupar e explorar considerações de atividade estrutural. Mais pesquisas devem abordar a dosimetria desses produtos químicos in vivo, os vários mecanismos de toxicidade e as consequências do uso a longo prazo dessas misturas complexas. Essas descobertas fornecem informações sobre o potencial de citotoxicidade pulmonar, inflamação e estresse oxidativo apresentado pelo uso de cigarros eletrônicos e fornecem uma base para experimentos futuros com exposições a líquidos químicos aromatizantes ou aerossóis. Coletivamente, nossas descobertas sugerem que os usuários de cigarros eletrônicos com sabor podem estar em risco de toxicidade por inalação em uma variedade de tipos de sabor e um estudo mais aprofundado do risco de perturbação dos processos imunes e inflamatórios pulmonares normais é necessário[102].

Neste estudo, investigamos os efeitos do condensado de fumaça de cigarro (CSC) em dose toxicológica em comparação com o condensado de fumaça de cigarro eletrônico (ECSC) em nível de nicotina equivalente. O conteúdo de nicotina de CSC e ECSC foi determinado por UPLC. Células epiteliais pulmonares humanas (BEAS-2B) foram expostas a 0–32 μg /ml de CSC e ECSC por 24 horas para determinar IC50 de viabilidade celular e avaliação morfológica. Inflamação, apoptose, análise do ciclo celular e análise do transcriptoma de RNA-Seq foram realizadas para caracterizar as diferenças entre CSC e ECSC. Descobrimos que a exposição aguda de células BEAS-2B a CSC em IC50 levou

Parecer USP- OS 01/2022-PARTE II GGTAB (Toxicidade) (2782239) SEI 25351.911221/2019-74 / pg. 3676

a alteração morfológica, produção de citocinas inflamatórias e apoptose celular, enquanto ECSC não exerceu tais efeitos celulares em nível equivalente de nicotina. A análise do transcriptoma mostrou que os genes expressos diferencialmente em CSC eram muito mais do que em ECSC e enriquecidos principalmente na categoria de ciclo celular, reparo de DNA, câncer e vias metabólicas relacionadas. Essa parada do ciclo celular foi confirmada experimentalmente. Esses resultados sugerem que a dose toxicológica de ECSC pode ser muito maior do que a de CSC. Com base no conteúdo equivalente de nicotina, uma exposição aguda a CSC teve impactos significativos nos efeitos celulares e no perfil de expressão gênica em comparação com ECSC. Nossos resultados forneceram uma referência para os estudos de segurança do cigarro convencional e do cigarro eletrônico[103].

Aqui relatamos alterações transcriptômicas, incluindo diminuição da expressão de muitos genes ribossomais, em células epiteliais das vias aéreas em resposta à exposição ao e-cig. Usando o RNA-seq, identificamos mais de 200 genes expressos diferencialmente na interface ar-líquido cultivada em epitélio brônquico humano normal primário (NHBE) exposto à solução de fumaça de e-cig de cartuchos de e-cig comerciais. Em particular, a exposição à solução de fumaça de e-cig inibe as vias biológicas envolvendo ribossomos e biogênese de proteínas nas células NHBE. Consistente com este efeito, a expressão das proteínas ribossômicas correspondentes e a subsequente biogênese de proteínas são reduzidas nas células expostas ao e-cig. A análise de cromatografia gasosa/espectrometria de massa (GC/MS) identificou a presença de cinco produtos químicos aromatizantes designados como 'alta prioridade' em relação à saúde respiratória e metilglioxal na solução de fumaça de cigarro eletrônico. Juntos, nossos achados revelam o potencial efeito prejudicial da fumaça do cigarro eletrônico nos ribossomos e a biogênese de proteínas associada no epitélio das vias aéreas. Nosso estudo exige uma investigação mais aprofundada sobre como essas mudanças no epitélio das vias aéreas contribuem para a atual epidemia de lesões pulmonares em usuários de e-cig[104].

Parecer USP- OS 01/2022-PARTE II GGTAB (Toxicidade) (2782239) SEI 25351.911221/2019-74 / pg. 3677

Nossas descobertas revelam que a solução de fumaça de e-cig afeta as vias biológicas relacionadas às proteínas ribossômicas e à síntese de proteínas nas células NHBE. Além disso, mostramos que a exposição à solução de fumaça de e-cig regulou negativamente a expressão de genes que codificam proteínas ribossomais e diminuiu a síntese de novas proteínas das células. Devido às associações de crescente popularidade do uso de e-cig entre as pessoas e associações de uso de e-cig e doenças respiratórias graves, mais estudos mecanísticos são necessários para avaliar os efeitos do e-cig no epitélio das vias aéreas(104).

O tabaco é o principal agente etiológico na piora do carcinoma espinocelular (LUSC) do pulmão. Entretanto, tem sido demonstrado que agentes etiológicos alteram a expressão de RNAs intensificadores (eRNAs). Portanto, nosso objetivo foi identificar os efeitos do uso de tabaco e cigarro eletrônico (e-cigarette) na expressão de eRNA em relação aos resultados de LUSC. Nós extraímos as contagens de eRNA do sequenciamento de RNA dados do tumor/tecido normal adjacente e antes/depois do tecido do cigarro eletrônico do The Cancer Genome Atlas (TCGA) e Gene Expression Omnibus (GEO), respectivamente. Os eRNAs de LUSC mediados por tabaco foram correlacionados com a sobrevida do paciente, variáveis clínicas e elementos imunoassociados. A expressão de eRNA também foi correlacionada com as taxas de mutação por meio do algoritmo REVEALER (Repetited Evaluation of Variables Conditional Entropy and Redundance) e sites metilados por meio de methylationArrayAnalysis. A análise de expressão diferencial foi então concluída para os dados do cigarro eletrônico para comparar com os principais eRNAs mediados pelo tabaco. Identificamos 684 eRNAs regulados negativamente e 819 eRNAs regulados positivamente associados a LUSC mediadas pelo tabaco, especificamente, com o estágio patológico do câncer. Também observamos uma diminuição na abundância de células imunes em LUSC mediadas por tabaco. No entanto, encontramos uma associação aumentada da expressão de eRNA com abundância de células imunes em LUSC mediadas por tabaco. Identificamos 16 eRNAs chave com correlações significativas para 8 variáveis clínicas, implicando esses eRNAs na malignidade LUSC. Além disso, observamos que esses 16 eRNAs foram altamente associados a alterações cromossômicas e redução da

Parecer USP- OS 01/2022-PARTE II GGTAB (Toxicidade) (2782239) SEI 25351.911221/2019-74 / pg. 3678

metilação do sítio CpG. Finalmente, observamos uma grande regulação positiva da expressão de eRNA com o uso de cigarro eletrônico, que correspondeu à regulação positiva dos 16 eRNAs chave. Nossas descobertas fornecem um novo mecanismo pelo qual a fumaça do tabaco e do cigarro eletrônico influencia as interações de eRNA para promover a patogênese de LUSC e fornecer informações sobre a progressão da doença em nível molecular(105).

Nosso estudo fornece informações importantes sobre eRNAs específicos e sua influência no LUSC mediado pelo fumo. Identificamos e analisamos os efeitos da fumaça do tabaco na expressão do eRNA e a influência da desregulação do eRNA mediada pelo fumo na patogênese das LUSC. Identificamos que, embora os eRNAs na coorte LUSC de não fumantes não se correlacionem com a sobrevida do paciente, muitos eRNAs desregulados no LUSC do início do tabagismo foram significativamente correlacionados com a sobrevida do paciente, abundância de células imunes e estágio patológico LUSC avançado. Dos eRNAs desregulados no LUSC do início do tabagismo, continuamos a filtrar e identificar 16 eRNAs que consideramos os contribuintes mais críticos e preditores de um cenário imunológico alterado e fenótipo tumoral avançado no LUSC. Um total de 14 dos 16 eRNAs foram destacados como oncogênicos, pois foram correlacionados com a redução da sobrevida do paciente, positivamente associados ao estágio avançado do câncer e à metástase do tumor, e tiveram uma expressão de mudança de dobra de log maior que 1. Dos 16 eRNAs, dois foram destacados como supressores de tumor, pois estavam correlacionados com o aumento da sobrevida do paciente, negativamente associados ao estágio avançado do câncer e à metástase do tumor, e tinham uma expressão de alteração de dobra de log inferior a -1(105).

Também descobrimos que esses 16 eRNAs -chave críticos para a patogênese LUSC foram associado a um alto grau de alterações cromossômicas e uma diminuição da extensão da metilação do DNA em locais-chave. Dada a forte associação desses 16 eRNAs com desfechos clínicos, eles poderiam servir como marcadores prognósticos em LUSC com início do tabagismo. Além disso, descobrimos que vários desses 16 eRNAs principais estavam desregulados na presença de fumaça de cigarro eletrônico. Até onde sabemos, somos os

Parecer USP- OS 01/2022-PARTE II GGTAB (Toxicidade) (2782239) SEI 25351.911221/2019-74 / pg. 3679

primeiros a traçar o perfil de eRNAs significativamente desregulados associados ao vapor do cigarro eletrônico, fornecendo um novo mecanismo pelo qual o vaping pode contribuir para a patogênese de LUSC. Pesquisas futuras usando experimentos in vitro e in vivo são necessárias para validar nossos achados atuais sobre a influência de eRNAs na progressão de LUSC(105).

Usamos um modelo vaping in vivo para demonstrar níveis aumentados de quimiotaxia de macrófagos e citocinas inflamatórias após um período de exposição aguda. Além disso, agora implicamos um mecanismo dependente de Ca^{2+} que leva a essa resposta pró-inflamatória e à ativação de células imunes. Esse aumento na ativação de macrófagos provavelmente exacerbaria os sintomas de pneumonia devido à infecção microbiana pulmonar. Esses achados indicam que o uso de E-cig tem efeitos potenciais na saúde pulmonar e no resultado da doença(106).

Como o uso de cigarro eletrônico (E-cig), também conhecido como “vaping”, aumentou rapidamente em popularidade, surgiram recentemente dados sobre possíveis efeitos patológicos. Associações recentes entre vaping e patologia pulmonar levaram a uma necessidade crescente de examinar os E-cigs quanto a impactos adversos à saúde. Nosso trabalho anterior (e outros) associou vaping com citotoxicidade dependente de Ca^{2+} em células epiteliais das vias aéreas humanas cultivadas. Aqui, desenvolvemos um modelo de camundongo de exposição pulmonar e-líquido vaped para avaliar os efeitos vaping in vivo. Usando este modelo, demonstramos a patologia pulmonar por meio do uso de medidas pré-clínicas, ou seja, a proporção de pulmão úmido: seco e histologia pulmonar/coloração de H&E. Além disso, demonstramos que o vaping agudo aumenta a quimiotaxia de macrófagos, que foi verificada usando técnicas baseadas em citometria de fluxo, e a produção de citocinas inflamatórias, via análise Luminex, por meio de um mecanismo dependente de Ca^{2+}. Este aumento na ativação de macrófagos parece exacerbar a patologia pulmonar resultante de infecção microbiana. É importante ressaltar que a modulação da sinalização de Ca^{2+} pode apresentar uma direção terapêutica para o tratamento contra a inflamação pulmonar associada ao vaping(106).

Parecer USP- OS 01/2022-PARTE II GGTAB (Toxicidade) (2782239) SEI 25351.911221/2019-74 / pg. 3680

A formação de carbonilas e epóxidos no aerossol do cigarro eletrônico (EC) é possível devido ao aquecimento dos constituintes líquidos. No entanto, altos níveis de fundo desses compostos inibiram uma avaliação clara da exposição durante o uso de ECs. Um CE contendo um e-líquido substituído por 10% de propileno glicol marcado com ^{13} C e glicerol foi usado em um estudo clínico de uso controlado com 20 usuários de CE. Além disso, cinco fumantes fumaram cigarros enriquecidos com o e-líquido descrito. Sete carbonilas (formaldeído, acetaldeído, acroleína, acetona, crotonaldeído, metacroleína, propionaldeído) foram medidas no aerossol e na fumaça principal. Os biomarcadores correspondentes de exposição foram determinados nas amostras de urina do usuário. Formaldeído, acetaldeído e acroleína marcados com ^{13}C foram encontrados no aerossol EC, enquanto todos os sete carbonilos marcados foram detectados na fumaça. Os biomarcadores marcados de exposição a formaldeído (ácido ^{13}C-tiazolidina carboxílico e ^{13}CN-(1,3-tiazolidina-4- carbonil)glicina), acroleína (ácido $^{13}C_3$ -3-hidroxipropilmercaptúrico) e glicidol ($^{13}C_3$ - ácido diidroxipropilmercaptúrico) estavam presentes na urina de vapers, indicando uma exposição específica do uso de CE a esses tóxicos. No entanto, outras fontes além do vaping contribuem em uma extensão muito maior em várias ordens de magnitude para a exposição geral a esses tóxicos. A comparação dos dados dos biomarcadores nativos (não rotulados) e rotulados (específicos da exposição) revelou o vaping como uma fonte menor de exposição do usuário a esses tóxicos, enquanto outros carbonilos e epóxidos não foram detectáveis no aerossol EC[(107)].

Conseguimos determinar a exposição a vários carbonilos e epóxidos, resultantes da degradação térmica de propilenoglicol e glicerol sob condições de fumar e vaporizar usando uma abordagem de marcação de isótopos estáveis. A formação de vários tóxicos, como crotonaldeído, metacroleína e acetona, foi observada apenas durante a combustão de cigarros convencionais, enquanto o propilenoglicol e o glicerol também podem ser decompostos em formaldeído, acetaldeído, acroleína e glicidol sob condições comuns de vaping, em geral em um grau muito menor em comparação com fumar. A avaliação dos biomarcadores correspondentes de exposição na urina confirmou os achados dos dados de aerossol para formaldeído e acroleína, enquanto um biomarcador

Parecer USP- OS 01/2022-PARTE II GGTAB (Toxicidade) (2782239) SEI 25351.911221/2019-74 / pg. 3681

adequado para exposição ao acetaldeído ainda precisa ser identificado. Este é o primeiro estudo a provar a absorção específica de glicidol pela EC devido à degradação do propilenoglicol e/ou glicerol durante o vaping. No entanto, o vaping parece ser uma fonte menor em relação à exposição geral ao formaldeído, acroleína e glicidol(107).

Embora inicialmente comercializado como uma alternativa mais segura aos cigarros combustíveis tradicionais, estudos mostraram os potenciais efeitos nocivos dos e-Cigs. De fato, o diacetil, um aditivo químico usado para aromatizar, tem sido associado a lesões pulmonares em trabalhadores ocupacionais. Como uma medida determinística do risco não cancerígeno (sistêmico) para exposições ao diacetil, todos os valores de HQ foram superiores a 1 (faixa 6,2875–297,1429), sugerindo um risco não cancerígeno significativamente maior de exposições ao diacetil entre adolescentes e adultos que usam e-Cigs. Como existem relativamente poucos estudos especificamente relacionados à exposição ao e-Cig por via inalatória, mais estudos precisam ser conduzidos para abordar as incertezas discutidas acima, a fim de modelar quocientes de perigo mais precisos para riscos não relacionados ao câncer, bem como para avaliar quaisquer riscos potenciais de câncer. O aumento do uso de e-Cig, juntamente com as estimativas de risco significativamente mais altas, ressaltam a necessidade de regular o uso de e-Cig entre adolescentes e adultos para protegê-los da exposição ao diacetil e do risco de desenvolver bronquiolite obliterante e outras lesões pulmonares(108).

Diacetil ($C_4H_6O_2$) é um tóxico comumente encontrado em cigarros eletrônicos (e-Cigs) como componente aromatizante e intensificador de sucos eletrônicos. A lesão pulmonar em trabalhadores e ex-trabalhadores da fabricação de pipoca sugere uma possível associação com a exposição à inalação de diacetil. Embora o número de usuários de e-Cig continue a aumentar constantemente entre adolescentes e adultos, o risco potencial de doença pulmonar não foi caracterizado. Uma revisão sistemática da literatura aberta identificou a bronquiolite obliterante – uma inflamação patológica que resulta em fibrose dos bronquíolos levando a uma limitação irreversível do fluxo de ar nos pulmões – como o resultado primário das exposições ao diacetil. Seguindo a estrutura de

Parecer USP- OS 01/2022-PARTE II GGTAB (Toxicidade) (2782239) SEI 25351.911221/2019-74 / pg. 3682

avaliação de risco determinística do Conselho Nacional de Pesquisa dos Estados Unidos/Agência de Proteção Ambiental, que consiste em quatro etapas principais: identificação de perigo, avaliação de dose-resposta, avaliação de exposição e caracterização de risco, estimamos os riscos não cancerígenos (sistêmicos) usando um quociente de perigo (HQ) sobre a exposição ao diacetil entre adolescentes e adultos que usam e-Cigs. Com base na dose de referência do NIOSH (BMD; 0,0175 mg/kg-dia) e nas doses diárias médias modeladas (ADDs; intervalo de 0,11 a 5,2 mg/kg-dia), estimamos 12 valores diferentes de HQ - uma medida de risco não cancerígeno para exposições por inalação de diacetil - todas maiores que 1 (intervalo 6,2875–297,1429), sugerindo um risco não cancerígeno significativamente maior de exposições a diacetil entre os adolescentes e adultos que usam e-Cigs. Esses resultados ressaltam a necessidade de regulamentar os e-Cigs para proteger adolescentes e adultos da exposição ao diacetil e do risco de desenvolver lesões pulmonares, incluindo bronquiolite obliterante[108].

Os cigarros eletrônicos ganharam popularidade global significativa e em todos os grupos demográficos ou etários como uma alternativa ao tabaco combustível. Os cigarros eletrônicos estão sendo comercializados para serem particularmente atraentes para menores, adolescentes e jovens adultos, em parte por meio de publicidade envolvente e esforços de marketing cuidadosamente direcionados. Embora frequentemente comercializados como uma ajuda segura para parar de fumar, não há evidências de que os cigarros eletrônicos ou outros dispositivos ENDS sejam uma ferramenta eficaz para parar de fumar. As consequências dos produtos de tabaco convencionais para a saúde são bem conhecidas, incluindo o aumento de consultas médicas e maior probabilidade de lesões em militares; no entanto, os efeitos do ENDS na saúde ainda estão surgindo. Em muito pouco tempo, e-cigs e ENDS se estabeleceram como dispositivos cada vez mais populares entre adolescentes e jovens adultos e como uma alternativa ao fumo convencional de produtos de tabaco combustível. Embora muitas vezes comercializados como uma ajuda para a cessação do tabagismo, as evidências de pesquisa não demonstraram um impacto positivo na diminuição do consumo ou abstinência do tabaco, ou estabeleceram os cigarros eletrônicos como seguros - atualmente não há dados que apoiem ou demonstrem formalmente a

Parecer USP- OS 01/2022-PARTE II GGTAB (Toxicidade) (2782239) SEI 25351.911221/2019-74 / pg. 3683

segurança do uso de cigarros eletrônicos. Embora os e-cigs sejam muitas vezes declarados pelos anunciantes, e até mesmo na literatura revisada por pares, como sendo relativamente "mais seguros" (mas certamente não seguros) do que os cigarros de tabaco combustível, o que "mais seguro" realmente significa no contexto da saúde humana, quando o dispositivo e seu conteúdo são claramente inseguros?(109)

Embora as consequências dos produtos de tabaco convencionais para a saúde estejam bem estabelecidas, incluindo aumento das consultas médicas e maior probabilidade de lesões em membros do serviço, os efeitos potenciais do uso de ENDS para a saúde estão apenas começando a surgir e provavelmente permanecerão amplamente desconhecidos por vários anos. Apesar de muitos artigos científicos publicados e revisados por pares, um esforço destinado a definir um 'perfil de risco baseado em evidências' para o uso de e-cig permanece, na melhor das hipóteses, um desafio. Além disso, muitos dos estudos resumidos neste relatório foram derivados de autores e/ou instituições/entidades com claros conflitos de interesse, alguns dos quais foram financiados principalmente pelas grandes empresas de tabaco ou fabricantes de dispositivos e-cig. Além disso, a estratégia de redução de danos do uso de e-cig é fundamentalmente falha. Embora possa haver benefícios potenciais para os fumantes relutantes em parar de fumar cigarros convencionais de tabaco combustível, conclui-se que os ex-fumantes e os que nunca fumaram são populações suscetíveis que correm maior risco caso optem por usar e-cigs, particularmente menores, adolescentes e jovens adultos que são alvo de estratégias de publicidade e marketing(109).

No entanto, estamos cientes de que produtos químicos perigosos são de fato formados acidentalmente a partir do uso de dispositivos e-cig. Por exemplo, o formaldeído é gerado pela oxidação dos umectantes glicerol/glicol quando o e-líquido entra em contato com as bobinas de fio aquecidas do e-cig. Estudos de exposição são urgentemente garantidos porque muitos dos dispositivos ENDS disponíveis no mercado são heterogêneos em seu design e recursos, capacitando o usuário final com a capacidade de personalizar a tensão da bateria aplicada e, portanto, o calor gerado, a taxa de sopro e a topografia, e o tipo de e-líquido que é vaporizado. Essas variáveis podem afetar a duração da

Parecer USP- OS 01/2022-PARTE II GGTAB (Toxicidade) (2782239) SEI 25351.911221/2019-74 / pg. 3684

exposição, a concentração e a dose efetiva de tóxicos como o formaldeído, aos quais o usuário final é exposto toda vez que são usados[109].

Assim, os efeitos a longo prazo ou crônicos na saúde do usuário prolongado e repetitivo de e-cigs são desconhecidos. A dose de nicotina fornecida por e-cigs vaping e ENDS, e uma infinidade de outros componentes químicos e contaminantes aos quais os usuários de e-cig serão expostos, varia acentuadamente entre os dispositivos. Consequentemente, não existe um e-cig ou ENDS típico ou padrão. Reconhece-se que existem preocupações com relação à segurança geral dos cigarros eletrônicos e seus efeitos suspeitos na saúde e bem-estar humanos. Além disso, tem havido relatos crescentes de envenenamento acidental ou intencional e tentativas de suicídio por ingestão de soluções líquidas contendo nicotina destinadas à recarga de cigarros eletrônicos não descartáveis. É notável que a fabricação e vendas e marketing agressivos de um produto com efeitos crônicos ou de longo prazo desconhecidos na saúde sejam permitidos na ausência de controle de qualidade padronizado, rotulagem descritiva ou informativa e regulamentação adequada de saúde pública. No entanto, em relativamente desenvolvimentos recentes, a FDA ampliou sua definição de produtos de tabaco para incluir ENDS, aplicando os regulamentos de tabaco existentes à venda, distribuição, marketing e publicidade desses produtos[109].

Estudos recentes dos componentes químicos em e-cigs e outros dispositivos ENDS encontraram combinações de compostos carbonílicos, formaldeído, metais pesados e de transição, material particulado fino e ultrafino (ou nanoparticulado) e compostos orgânicos voláteis (VOCs), entre outros componentes químicos ou suplementação personalizada do e-líquido. Embora o principal problema de saúde associado seja o fornecimento de níveis viciantes e potencialmente tóxicos de nicotina, os efeitos adversos a longo prazo permanecem desconhecidos[109].

Também existem preocupações sobre os riscos potenciais para a saúde da exposição de segunda e terceira mão a aerossóis exalados e sedimentação de partículas na poeira encontrada em móveis, carpetes, superfícies planas e

Parecer USP- OS 01/2022-PARTE II GGTAB (Toxicidade) (2782239) SEI 25351.911221/2019-74 / pg. 3685

roupas pessoais e cabelos, potencialmente afetando negativamente a qualidade do ar interno. Também existe um potencial claro para os usuários abusarem de dispositivos vaping para consumir cannabis e outras drogas psicoativas, e potencialmente fazê-lo sem serem detectados. Outra preocupação crescente é que as estratégias de marketing atuais também visam especificamente os membros do serviço, além das conhecidas estratégias de publicidade e marketing que tornam os dispositivos e-cig e ENDS atraentes para menores e adolescentes em virtude dos nomes e cores dos suplementos aromatizantes presentes no formulações de e-líquido. Evidências emergentes indicam a possibilidade de que os usuários de e-cig possam desenvolver doenças pulmonares adversas após a exposição respiratória a aromatizantes líquidos de e-cig[109].

No contexto da preocupação ambiental mais ampla com relação ao descarte e lixo de cigarros eletrônicos, há uma apreciação emergente de que metais e outros componentes de cigarros eletrônicos podem vazar desses dispositivos eletrônicos operados por bateria. Ao fazer isso, os dispositivos ENDS podem colocar em risco o bem-estar de crianças que podem se engasgar com os detritos ou cápsulas de e-líquido derivadas desses dispositivos. Além disso, Ecigs e cápsulas recarregáveis de e-líquido sem cuidado também podem representar um risco para muitas espécies selvagens, incluindo pássaros e pequenos mamíferos que se alimentam de folhagens e áreas gramadas de parques, espaços abertos e bairros paisagísticos e, portanto, consomem inadvertidamente componentes desses dispositivos com consequências indesejáveis para a sua saúde[109].

Ajuda para parar de fumar e são comercializados como tal na ausência de quaisquer ensaios clínicos sistemáticos em fases da eficácia e toxicidade potencial de novos produtos, esta situação prevalecente é um pouco contrária ao convencional processo aplicado ao teste clínico, marketing e venda de uma intervenção terapêutica projetada para intervenção ou tratamento humano. Além disso, existem preocupações genuínas de saúde pública em relação à segurança e validade dos cigarros eletrônicos como dispositivos clinicamente úteis ou recreacionalmente aceitáveis. Além disso, o uso de e-cig muitas vezes

Parecer USP- OS 01/2022-PARTE II GGTAB (Toxicidade) (2782239) SEI 25351.911221/2019-74 / pg. 3686

não é empregado para ajudar os fumantes a parar de fumar cigarros de tabaco convencionais, mas, em vez disso, é abusado em uma prática comumente chamada de 'vaping furtivo'. A prática do vaping furtivo é evitar as proibições de fumar associadas aos cigarros tradicionais e personalizar os dispositivos de forma que o vaping possa ocorrer sem ser facilmente detectado[109].

Conclui-se que, dada a complexidade e as opções personalizáveis do usuário dos e-cigs, as comunidades reguladoras e científicas precisam buscar estudos detalhados e racionais para abordar três preocupações principais com relação aos impactos atuais na saúde pública do marketing e uso contínuo de e-cig: 1) em estudos cuidadosamente controlados, determinar o grau de toxicidade e potencial de danos dos produtos químicos e compostos encontrados na gama de dispositivos e-cig; 2) determinar quão difundido é o uso de e-cig; e 3) identificar as populações em risco de efeitos na saúde do e-cig, uma vez que esses efeitos na saúde tenham sido identificados[109].

Este estudo piloto mostra evidências preliminares de que vaporizar 20 baforadas de um cigarro eletrônico é suficiente para causar alterações significativas na expressão do supressor de tumor TP53, além de outros genes relacionados ao câncer (por exemplo, MPG) em humanos. Esses eventos moleculares iniciais podem ser usados como biomarcadores de exposição a carcinógenos de cigarros eletrônicos; no entanto, estudos maiores de acompanhamento (in vitro e in vivo) são necessários para entender como esses eventos moleculares contribuem para o acúmulo de lesões não reparadas. Este estudo também mostrou expressão correlacionada de MPG e TP53 após vaping, e que os comportamentos de vaping afetam as mudanças na expressão gênica em tecidos-alvo relevantes. Esses resultados preliminares requerem confirmação; e um estudo maior em humanos é necessário para entender melhor o impacto do uso de e-cig nesses genes e vias, bem como como o comportamento do vaping modifica a exposição e a toxicidade do e-cig[110].

Há uma escassez de dados sobre como a expressão gênica permite a identificação de indivíduos que correm o risco de exposição a agentes cancerígenos do vaping de cigarro eletrônico (e-cig); e como os comportamentos

Parecer USP- OS 01/2022-PARTE II GGTAB (Toxicidade) (2782239) SEI 25351.911221/2019-74 / pg. 3687

vaping humanos modificar essas exposições. Este estudo piloto teve como objetivo identificar genes regulados pela exposição aguda para e-cig usando RT-qPCR. Três sujeitos (2M e 1F) fizeram três visitas ao laboratório (nTOT = 9 visitas); amostras bucais e de sangue foram coletadas antes e imediatamente após vaporizar 20 baforadas (nTOT = 18 amostras); dados de topografia vaping foram coletados em cada sessão. Os indivíduos usaram seu próprio e-cig contendo 50:50 propileno glicol (PG):vegetal glicerina (VG) +3–6 mg/mL de nicotina. O supressor de tumor TP53 foi significativamente regulado positivamente em amostras bucais. A expressão de TP53 foi dependente do volume de sopro e da taxa de fluxo em ambos os tecidos. No sangue, a significativa redução da N-metilpurina DNA glicosilase (MPG), um gene de reparo por excisão de base, foi consistente em todos os indivíduos. Além da via de reparo do DNA, as vias do ciclo celular e do câncer foram as vias mais enriquecidas em amostras bucais e de sangue, respectivamente. Este estudo piloto demonstra que vaporizar 20 baforadas altera significativamente a expressão de TP53 em tecidos humanos; o comportamento vaping é um modificador importante dessa resposta. Um estudo maior é necessário para confirmar essas relações[110].

As hospitalizações e mortes relacionadas a cigarros eletrônicos nos EUA continuam a aumentar. Uma alta porcentagem de pacientes apresenta testes de função hepática elevados, indicativos de toxicidade sistêmica. Este estudo foi projetado para determinar o efeito dos produtos químicos do cigarro eletrônico na toxicidade das células do fígado. As células HepG2 foram expostas a produtos químicos aromatizantes (acetato de isoamila, vanilina, etil vanilina, etil maltol, L-mentol e trans-cinamaldeído), propileno glicol e misturas de glicerina vegetal, e a viabilidade celular foi medida. Os dados revelaram que a vanilina, etil vanilina e etil maltol diminuíram a viabilidade das células HepG2; a exposição repetida causou aumento da citotoxicidade em relação à exposição única, consistente com a hipótese de que o vaping frequente pode causar hepatotoxicidade[111].

No geral, esses estudos sugerem que os produtos químicos aromatizantes e os coquetéis diminuem a viabilidade de um modelo de célula hepática comumente

Parecer USP- OS 01/2022-PARTE II GGTAB (Toxicidade) (2782239) SEI 25351.911221/2019-74 / pg. 3688

usado. Com base nos dados apresentados, os aromatizantes químicos de particular interesse para estudos futuros são vanilina, etil vanilina, etil maltol e L-mentol. Embora as combinações de PG/VG sozinhas não pareçam diminuir a viabilidade das células HepG2, elas podem contribuir para a citotoxicidade observada com os coquetéis e justificar um exame mais aprofundado. Está bem documentado que os cigarros eletrônicos têm o potencial de causar toxicidade sistêmica, incluindo lesão hepática. Como os e-líquidos contendo produtos químicos aromatizantes têm crescido em popularidade, especialmente entre os jovens, fica claro que pesquisas adicionais são necessárias para entender os mecanismos de toxicidade e as combinações químicas que têm maior risco de hepatotoxicidade(111).

O presente estudo avaliou a associação da exposição ao cigarro eletrônico (CE) com o nível sérico de ácido úrico (AU) e hiperuricemia (HUA) usando uma amostra nacionalmente representativa da Coreia do Sul. Este estudo incluiu 10.692 participantes (9.905, 609 e 178, nunca, nunca e usuários atuais de CE, respectivamente). Os níveis urinários de cotinina e 4-(metilnitrosamino)-1-(3-piridil)-1-butanol (NNAL) foram usados para determinar a exposição ao fumo convencional entre usuários de CE. A associação entre uso de CE e nível de AU foi avaliada por análise de regressão linear. A análise de regressão logística multivariada foi utilizada para avaliar a associação entre EC e HUA. A análise de subgrupo confinada a fumantes ativos verificados com cotinina foi realizada para abordar a associação entre o uso duplo de CE e cigarros combustíveis e os níveis séricos de AU. O nível sérico de AU foi maior entre as atuais usuárias de CE, seguidas pelas que nunca usaram e nunca usaram CE. A prevalência de HUA foi de 26,2%, 19,3% e 10,8% em atual, sempre e nunca usuários da CE, respectivamente. Embora a exposição ao EC tenha sido associada positivamente com HUA de maneira dependente da dose apenas em homens (p = 0,04), uma tendência semelhante também foi observada em mulheres com significância marginal (p = 0,102). A associação positiva de HUA com exposição a CE foi mais aparente entre os usuários duais (odds ratio [OR] = 1,96, intervalo de confiança [IC] de 95%: 1,29–2,99) do que entre aqueles que fumavam apenas cigarros combustíveis. A exposição ao EC foi associada a níveis séricos mais altos de AU e maior OR de HUA. A associação positiva entre a exposição ao EC

Parecer USP- OS 01/2022-PARTE II GGTAB (Toxicidade) (2782239) SEI 25351.911221/2019-74 / pg. 3689

e HUA foi mais proeminente em usuários duplos que consumiram simultaneamente CE e cigarros combustíveis[112].

No presente estudo, nosso objetivo foi avaliar o efeito de uma mudança de cigarros convencionais para e-cigarros na reatividade brônquica em condições realistas. Essas condições chamam a atenção para o fato de que a maioria dos indivíduos que mudam para cigarros eletrônicos ainda fuma cigarros convencionais em grau significativo. Portanto, não interferimos no comportamento tabágico dos participantes, exceto pela exigência de uso de líquidos contendo nicotina. De fato, após o período de observação de 3 meses, o número médio de cigarros de tabaco consumidos diminuiu cerca de 75%, o que foi ligeiramente menor do que a redução observada em um grupo de controle que parou de fumar. A reatividade brônquica ao estímulo indireto manitol diminuiu significativamente, especialmente no grupo do cigarro eletrônico. Outros parâmetros como função pulmonar espirométrica, FeNO, CO exalado ou cotinina na urina não foram ou foram menos informativos. Essas observações indicam que a redução da reatividade brônquica esperada após a redução do consumo de cigarros não foi abolida pelo uso concomitante de cigarros eletrônicos. Se a diminuição da responsividade brônquica observada após 3 meses é mantida ao usar cigarros eletrônicos por mais tempo ou tem valor prognóstico individual, deve ser esclarecido em estudos de longo prazo[113].

Foram incluídos 60 indivíduos que declararam reduzir ou interromper o consumo de tabaco por inalação de líquidos contendo nicotina via cigarro eletrônico e 20 voluntários que participaram de um programa para parar de fumar. Os dados foram analisados por meio de procedimentos estatísticos paramétricos e não paramétricos. Espirometria, dosagens de monóxido de carbono exalado (eCO) e óxido nítrico (FeNO), teste de provocação com manitol como estímulo brônquico indireto e dosagens de cotinina foram utilizados para investigar a HRB e a abstinência de nicotina. A bronchial reactivity (BHR) para manitol diminuiu significativamente no grupo que usava cigarros eletrônicos e líquidos contendo nicotina durante um período de três meses neste cenário da vida real. Os participantes reduziram o consumo de tabaco para cerca de 25% ou menos, confirmado por uma redução no eCO. As alterações na função pulmonar e na

Parecer USP- OS 01/2022-PARTE II GGTAB (Toxicidade) (2782239) SEI 25351.911221/2019-74 / pg. 3690

FeNO foram pequenas e não estatisticamente significativas, e as alterações no grupo que parou de fumar foram semelhantes às do grupo do cigarro eletrônico. A redução da HRB que pode ser esperada após a redução do consumo de cigarros não foi abolida pelo uso concomitante de cigarros eletrônicos. Se a diminuição da HRB observada após 3 meses é mantida ao usar cigarros eletrônicos por períodos de tempo mais longos ou se tem valor prognóstico individual, isso deve ser esclarecido em estudos de longo prazo(113).

Os cigarros eletrônicos imitam cigarros combustíveis por meio de uma tecnologia de aquecimento que vaporiza um líquido de recarga composto por solventes, sabores e nicotina. Por vezes, os cigarros eletrônicos ainda são utilizados como suporte para a cessação tabágica, mesmo que em 2019 tenha ocorrido um surto de lesão pulmonar aguda nos EUA, afetando sobretudo adolescentes e adultos jovens, e correlacionado com os eCigs. Portanto, devido à falta de conhecimento definitivo sobre o(s) mecanismo(s) de toxicidade do líquido de refil e considerando que investigações anteriores deram resultados controversos, o objetivo do presente estudo foi a avaliação da citotoxicidade de diferentes líquidos de refil em células endoteliais humanas, avaliada por meio de duas abordagens diferentes in vitro, ou seja, a resazurina e os ensaios de liberação de LDH. Nossos resultados demonstraram claramente que diferentes líquidos de recarga (6 amostras) apresentam diferentes níveis de citotoxicidade em nosso modelo celular, embora sua citotoxicidade tenha sido sempre menor do que a observada para o condensado obtido de cigarros tradicionais (3 amostras). Esses resultados sugerem que avaliações precisas devem ser fornecidas para líquidos de refil, em particular para correlacionar sua toxicidade com sua composição química, com o objetivo final de obter informações úteis para os órgãos envolvidos na regulamentação de seus componentes(114).

A popularidade de produtos de tabaco novos e emergentes, como os cigarros eletrônicos (E-cigs), está se expandindo rapidamente em todo o mundo. No entanto, existem incertezas em torno das possíveis consequências para a saúde devido ao uso de tais produtos e justificam um estudo mais aprofundado. Os epitélios das vias aéreas A549 e Calu-3 cultivados foram expostos a três dos oito tipos de líquidos eletrônicos da marca JUUL (“Mint”, “Virginia Tobacco” e

Parecer USP- OS 01/2022-PARTE II GGTAB (Toxicidade) (2782239) SEI 25351.911221/2019-74 / pg. 3691

"Menthol", todos contendo 3% de nicotina a 1% e 3% (vol /vol) diluições) e avaliada quanto à viabilidade usando um ensaio baseado em resazurina. Os níveis intracelulares de Ca^{2+} foram medidos usando indicadores fluorescentes e os níveis de citocinas pró-inflamatórias foram monitorados por PCR quantitativo (qPCR). As culturas também foram analisadas por citometria de fluxo para avaliar marcadores apoptóticos e viabilidade celular. A exposição das células epiteliais das vias aéreas aos e-líquidos JUUL com sabor levou a uma citotoxicidade significativa, sendo o sabor "Ment" o mais citotóxico em geral. O e-líquido com sabor de "menta" também levou a elevações significativas no Ca^{2+} intracelular e regulação positiva da citocina pró-inflamatória IL-6 e marcador apoptótico precoce. O desafio JUUL e-liquid resultou na perda da viabilidade das células epiteliais das vias aéreas, induziu respostas pró-inflamatórias e, eventualmente, causou apoptose(115).

O impacto biológico da exposição a um aerossol de um dispositivo de e-vapor foi investigado usando modelos brônquicos e alveolares humanos. O impacto biológico da exposição ao aerossol de vapor eletrônico foi menor do que o da fumaça do cigarro em níveis de nicotina semelhantes. Os efeitos da exposição nos níveis moleculares foram avaliados usando uma abordagem de toxicologia de sistemas(116).

Sugeriu-se que a exposição ao aerossol de produtos de vapor eletrônico (e-vapor) resulta em menos risco de danos aos fumantes do que a exposição à fumaça de cigarro (CS). Embora muitos estudos sobre produtos e-vapor tenham testado os efeitos de formulações líquidas em culturas de células, poucos avaliaram os efeitos de aerossol. Examinamos os efeitos da exposição aguda ao aerossol de um dispositivo de e-vapor que usa a tecnologia MESH1 (IQOS1 MESH, Philip Morris International) e ao CS do cigarro de referência 3R4F em cultura epitelial brônquica organotípica humana e modelos de tricultura alveolar. Em contraste com 3R4F CS exposição, a exposição ao aerossol IQOS MESH (aroma Classic Tobacco) não causou citotoxicidade em culturas epiteliais brônquicas ou tri culturas alveolares, apesar de suas maiores concentrações de nicotina depositada (3 e 4 vezes, respectivamente). A exposição ao CS causou uma diminuição acentuada na frequência e na área ativa do batimento ciliar em

Parecer USP- OS 01/2022-PARTE II GGTAB (Toxicidade) (2782239) SEI 25351.911221/2019-74 / pg. 3692

culturas brônquicas, enquanto a exposição ao aerossol IQOS MESH, não. A expressão global de mRNA e os perfis de proteína secretada revelaram um impacto significativamente menor da exposição ao aerossol IQOS MESH do que a exposição ao 3R4F CS. No geral, todo o nosso estudo de exposição ao aerossol mostra um impacto claramente reduzido do aerossol IQOS MESH em relação ao CS em culturas brônquicas e alveolares, mesmo em doses maiores de nicotina(116).

O presente estudo demonstrou a adequação de dois modelos pulmonares ALI diferentes que imitam duas regiões distintas dos pulmões para testes de toxicidade de aerossóis inalados para serem usados como modelos para estudar os efeitos da exposição a aerossóis como CS e aerossóis de produtos de vapor eletrônico. Além disso, uma abordagem de toxicologia de sistemas forneceu uma avaliação mais robusta dos efeitos da exposição à fumaça/aerossol no nível molecular. O estudo mostra que a exposição ao aerossol MESH Classic Tobacco não diluído gerado com a tecnologia IQOSMESH resultou em menor toxicidade e teve um impacto biológico menor em dois modelos pulmonares in vitro em comparação com a exposição CS, mesmo em doses de nicotina depositadas muito maiores(116).

Os cigarros eletrônicos são os produtos contendo nicotina mais comumente usados entre os adolescentes. O epitélio oral é o primeiro local de exposição e nosso trabalho recente revelou uma diversidade considerável entre os e-líquidos para composição e nível de constituintes químicos que afetam a deposição de nicotina em um molde de traqueia oral humana e afetam a formação de carbonilas reativas. Aqui, avaliamos a resposta à dose para citotoxicidade e genotoxicidade de aerossóis gerados por cigarro eletrônico de 10 produtos líquidos com e sem sabor com e sem nicotina em comparação com sem sabor em 3 linhagens de células epiteliais orais imortalizadas. Três e-líquidos, Blue Pucker, Love Potion e Jamestown causaram 20% de toxicidade celular avaliada pelo ensaio de absorção de vermelho neutro. Nove produtos induziram níveis significativos de estresse oxidativo até 2,4 vezes quantificados pelo ensaio ROS-Glo em pelo menos 1 linha celular, com resposta à dose observada para Love Potion com e sem nicotina em todas as linhas celulares. A peroxidação lipídica

Parecer USP- OS 01/2022-PARTE II GGTAB (Toxicidade) (2782239) SEI 25351.911221/2019-74 / pg. 3693

detectada pelo ensaio de substâncias reativas ao ácido tiobarbitúrico foi menos comum entre os produtos; no entanto, foram observados aumentos de resposta à dose até 12 vezes para linhas celulares individuais. A formação de micronúcleos indicativos de genotoxicidade foi aumentada em até 5 vezes para alguns produtos. O Blue Pucker foi o e-líquido mais genotóxico, induzindo micronúcleos em todas as linhagens celulares, independentemente do status da nicotina. Uma pontuação de potência derivada de todos os ensaios identificou Blue Pucker e Love Potion como os e-líquidos mais perigosos. Esses estudos de exposição aguda in vitro fornecem uma nova visão sobre o potencial de alguns produtos vaping com sabor de induzir níveis significativos de estresse oxidativo e genotoxicidade[117].

Esses estudos de exposição aguda in vitro fornecem uma nova visão sobre os efeitos potenciais de alguns produtos vaping com sabor em relação aos baixos níveis de estresse oxidativo e genotoxicidade que podem ser aumentados pela exposição crônica. O aumento da deposição na traqueia oral de nosso trabalho anterior combinado com esse estresse genotóxico para as células epiteliais orais pelos sabores Blue Pucker e Love Potion compõe ainda mais os efeitos de alguns e-líquidos. É provável que essa exposição aumentada também afete as grandes vias aéreas, conforme comprovado por estudos in vitro que mostram a sensibilidade das células epiteliais do pulmão aos efeitos toxicológicos de alguns líquidos[117].

Dentro da estrutura de redução de danos do tabaco, na qual os fumantes idealmente deveriam poder escolher livremente entre uma variedade de alternativas para fumar, os produtos emergentes do tabaco (como o HTP) e o e-cig parecem ter o potencial de uma nova oferta promissora. No entanto, é fundamental que os fumantes conheçam e comparem os riscos à saúde desses diferentes dispositivos emergentes, a fim de 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[118].

Parecer USP- OS 01/2022-PARTE II GGTAB (Toxicidade) (2782239) SEI 25351.911221/2019-74 / pg. 3694

Primeiro relatamos que o HTP fornece um pouco menos de nicotina e emite quantidades muito menores de compostos de carbonila 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 nos aerossóis de HTP são maiores do que nos vapores de cigarro eletrônico. De acordo com os níveis de compostos tóxicos em cada aerossol, o aerossol HTP exibe citotoxicidade reduzida em comparação com a fumaça do cigarro, mas superior aos vapores do cigarro eletrônico. 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 suportam que o uso de e-cig em configurações de potência mais altas emite compostos de carbonila e PAH mais altos e, consequentemente, gera mais estresse oxidativo. 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 o HTP pode ser menos prejudicial do que o cigarro de tabaco, mas consideravelmente mais prejudicial do que o ecig. Outros estudos de longo prazo em modelos animais devem ser conduzidos para confirmar esses achados in vitro e permitir a avaliação de exposições crônicas a produtos emergentes do tabaco. Além dos impactos tóxicos desses produtos, a comparação de sua dependência é outro elemento-chave a ser levado em consideração na estratégia de redução de danos causados pelo tabaco[118].

Aldeídos de sabor em cigarros eletrônicos, incluindo vanilina, etil vanilina (baunilha) e benzaldeído (baga/fruta), sofrem reações químicas rapidamente com os solventes líquidos eletrônicos, propilenoglicol e glicerol vegetal (PG/VG), para formar substâncias químicas adutos denominados aldeídos de sabor PG/VG acetais que podem ser transferidos com eficiência para o aerossol de cigarro eletrônico. O objetivo deste estudo foi comparar os efeitos metabólicos e citotóxicos de acetais e seus aldeídos parentais em células epiteliais respiratórias. Ensaios metabólicos celulares foram realizados em células epiteliais brônquicas (BEAS-2B) e alveolares (A549) avaliando os efeitos de benzaldeído, vanilina, etilvanilina e seus correspondentes PG acetais nos

Parecer USP- OS 01/2022-PARTE II GGTAB (Toxicidade) (2782239) SEI 25351.911221/2019-74 / pg. 3695

principais parâmetros bioenergéticos da função mitocondrial. Os potenciais efeitos citotóxicos do benzaldeído e da vanilina e seus correspondentes PG acetais foram analisados usando o ensaio de células LIVE/DEAD em células BEAS-2B e células epiteliais nasais humanas primárias (HNEpC). Os efeitos citostáticos da vanilina e da vanilina PG acetal foram comparados usando o ensaio de proliferação celular Click- iT EDU em células BEAS-2B. Em comparação com seus aldeídos parentais, os acetais PG diminuíram os principais parâmetros das funções metabólicas de energia celular, incluindo respiração basal, produção de trifosfato de adenosina e capacidade respiratória sobressalente. O benzaldeído PG acetal (1–10 mM) aumentou a mortalidade celular em BEAS-2B e HNEpC, em comparação com o benzaldeído. A vanilina PG acetal foi mais citotóxica do que a vanilina na maior concentração testada, enquanto ambas diminuíram a proliferação celular de uma maneira dependente da concentração. Os produtos de reação formados em e-líquidos entre aldeídos de sabor e solventes químicos têm propriedades toxicológicas diferentes de seus aldeídos de sabor originais e podem contribuir para os efeitos do aerossol de cigarro eletrônico no sistema respiratório dos usuários de cigarro eletrônico. Sem estudos de toxicidade por inalação disponíveis para acetais, os dados deste estudo fornecerão uma base para estudos toxicológicos adicionais usando modelos in vitro e in vivo. Este estudo sugere que a divulgação dos ingredientes do e-líquido pelos fabricantes no momento da produção pode ser insuficiente para informar uma avaliação de risco abrangente de e-líquidos e uso de sistemas eletrônicos de administração de nicotina, devido à instabilidade química dos e-líquidos ao longo do tempo e à formação de novos compostos(119).

O uso de sabores em cigarros eletrônicos atrai adultos e jovens que nunca fumaram. O consumo aumentou rapidamente na última década e, somente no mercado dos EUA, existem mais de 8.000 sabores exclusivos. A Food and Drug Administration (FDA) dos EUA começou a regular os e-líquidos, mas muitos não foram testados, e seu impacto, tanto no nível celular quanto na saúde humana, ainda não está claro. Testamos e-líquidos na linha celular humana HEK293T e medimos a toxicidade, potencial de membrana mitocondrial (ΔΨ m), produção de espécies reativas de oxigênio (ROS) e potencial de membrana celular (Vm) usando abordagens de triagem de alto rendimento (HTS). Nossos esforços de

Parecer USP- OS 01/2022-PARTE II GGTAB (Toxicidade) (2782239) SEI 25351.911221/2019-74 / pg. 3696

HTS incluíram curvas dose-resposta de dose única e de 16 pontos, que permitiram testar ≥90 e-líquidos comercialmente disponíveis em paralelo para fornecer uma avaliação rápida dos efeitos celulares como uma prova de conceito para um método rápido e preliminar de toxicidade. Também investigamos a composição química dos sabores via cromatografia gasosa-espectrometria de massa. Descobrimos que os e-líquidos causaram uma diminuição em ΔΨ m e Vm e um aumento na produção de ROS e toxicidade de forma dose-dependente. Além disso, a presença de cinco componentes químicos específicos: vanilina, álcool benzílico, acetoína, cinamaldeído e metilciclopentenolona, mas não a nicotina, foram relacionados com as alterações observadas nas características celulares estudadas. Nossos dados sugerem que ΔΨ m, ROS, Vm e toxicidade podem ser indicativos da extensão da morte celular após a exposição ao e-líquido. Mais pesquisas sobre o efeito dos sabores devem ser priorizadas para ajudar os formuladores de políticas, como o FDA, a regular a composição do e-líquido. A toxicidade celular do e-líquido pode ser prevista usando parâmetros passíveis de HTS. Nossos dados sugerem que ΔΨ m, ROS, Vm e toxicidade podem ser indicativos da extensão da morte celular após a exposição ao e-líquido, e essa toxicidade está ligada à composição química, ou seja, componentes aromatizantes. Mais pesquisas sobre o efeito dos sabores devem ser priorizadas para ajudar os formuladores de políticas, como o FDA, a regular a composição do e-líquido[120].

RNAs não codificantes longos (lncRNAs) são o conjunto variado de transcritos que desempenham um papel crítico em processos biológicos como regulação de genes, transcrição, modificação pós-transcricional e remodelação da cromatina. Estudos recentes relataram a presença de lncRNAs nos exossomos que estão envolvidos na regulação da comunicação célula a célula em patologias pulmonares, incluindo câncer de pulmão, doença pulmonar obstrutiva crônica (DPOC), asma e fibrose pulmonar idiopática (FPI). Neste estudo, comparamos os perfis de lncRNA nos exossomos derivados do plasma entre não fumantes (NS), fumantes de cigarro (CS), usuários de E-cig (E-cig), fumantes de narguilé (WP) e fumantes duplos (CSWP) usando o kit GeneChip ™ WT Pico para criação de perfil transcricional. Encontramos alterações em um conjunto distinto de lncRNAs entre indivíduos expostos a vapor de cigarro eletrônico, fumaça de

Parecer USP- OS 01/2022-PARTE II GGTAB (Toxicidade) (2782239) SEI 25351.911221/2019-74 / pg. 3697

cigarro, fumaça de narguilé e fumaça dupla com algumas sobreposições. As análises de enriquecimento de genes dos lncRNAs expressos diferencialmente demonstraram enriquecimento nos lncRNAs envolvidos em processos biológicos cruciais, incluindo metabolismo de esteroides, diferenciação celular e proliferação. Assim, os perfis de lncRNA caracterizados dos exossomos derivados do plasma de fumantes, vapers, usuários de narguilé e fumantes duplos ajudarão a identificar os biomarcadores relevantes para doenças pulmonares crônicas, como DPOC, asma ou FPI. O presente estudo é a primeira tentativa de comparar os perfis exossomais de lncRNA de indivíduos que usam cigarros de tabaco, cigarro eletrônico, narguilé ou ambos (cigarro e narguilé). Identificamos alguns alvos importantes que podem desempenhar um papel importante na regulação das respostas inflamatórias ou autofágicas no uso prolongado desses produtos[121].

Eletrônicos de entrega de nicotina, ou cigarros eletrônicos, utilizam uma solução líquida que normalmente contém propilenoglicol (PG) e glicerina vegetal (VG) para gerar vapor e atuar como transportador de nicotina e aromatizantes. As evidências indicaram que esses “portadores” reduziram o crescimento e a sobrevivência das células epiteliais, incluindo as das vias aéreas. Nossa hipótese é que 3% de PG ou PG misturado com VG (3% PG/VG, 55:45) inibe a absorção de glicose nas células epiteliais das vias aéreas humanas como um primeiro passo para reduzir a sobrevivência das células das vias aéreas. A exposição de H441 ou células epiteliais bronquiolares humanas (HBECs) a PG e PG/VG (30-60 min) inibiu a captação de glicose e a síntese mitocondrial de ATP. PG/VG inibiu a glicólise. PG/VG e manitol reduziram o volume celular e a altura das culturas de interface ar-líquido. O manitol, mas não o PG/VG, aumentou a fosforilação de p38 MAPK. PG/VG reduziu a resistência elétrica transepitelial, que foi associada ao aumento da permeabilidade transepitelial do soluto. PG/VG diminuiu a recuperação da fluorescência após a fotobranqueamento dos transportadores de glicose ligados a proteínas fluorescentes verdes GLUT1 e GLUT10, indicando que a função de transporte de glicose foi comprometida. Insuflar vapor de PG/VG na superfície apical de HBECs primários por 10 minutos para imitar o efeito do cigarro eletrônico também reduziu o transporte de glicose. Em conclusão, a exposição a curto

Parecer USP- OS 01/2022-PARTE II GGTAB (Toxicidade) (2782239) SEI 25351.911221/2019-74 / pg. 3698

prazo ao PG/VG, componentes-chave dos cigarros eletrônicos, diminuiu o transporte de glicose e o metabolismo nas células das vias aéreas. Propomos que isso foi resultado da redução do volume celular e da fluidez da membrana do PG/VG, com consequências adicionais na função da barreira epitelial. Considerando esses resultados em conjunto, sugerimos que esses fatores contribuem para a redução das propriedades defensivas do epitélio. Propomos que a exposição repetida/crônica a esses agentes provavelmente contribui para danos nas vias aéreas em usuários de cigarros eletrônicos(122).

Em conclusão, mostramos que a exposição de curto prazo a PG e VG, componentes-chave dos cigarros eletrônicos, em solução ou vapor na superfície luminal das células das vias aéreas, diminuiu o transporte de glicose mediado por GLUT e a produção de ATP nas células das vias aéreas. Propomos que isso ocorreu como resultado de alterações no volume celular e na fluidez da membrana causadas por efeitos osmóticos e interação direta de PG/VG com lipídios na membrana celular. PG/VG também diminuiu a função de barreira e aumentou a permeabilidade epitelial. Juntando tudo isso, sugerimos que todos esses fatores contribuem para a redução das propriedades defensivas do epitélio, o que pode levar ao aumento da suscetibilidade dos pulmões à infecção. Propomos que a exposição repetida/crônica a esses agentes provavelmente contribui para danos nas vias aéreas em usuários de cigarros eletrônicos(122).

Os sistemas eletrônicos de entrega de nicotina (ENDS) são um mercado global em rápido crescimento anunciado como uma alternativa mais segura aos cigarros combustíveis. No entanto, investigações abrangentes das propriedades físico-químicas e toxicológicas do aerossol END não foram totalmente exploradas entre as marcas para avaliar a segurança relativa. Neste estudo, avaliamos aerossóis coletados de três ENDS – Juul Fruit Medley (5% de nicotina), Logic Power (2,4% de nicotina) e Mistic (1,8% de nicotina). Os aerossóis ENDS foram gerados usando o regime padrão de sopro da máquina e coletados com um novo coletor de condensação de fluoropolímero. O plasma-massa triplo quadrupolo acoplado indutivamente determinou a presença de metais pesados nos aerossóis coletados. Os efeitos toxicológicos dos aerossóis ENDS em células epiteliais brônquicas humanas normais (NHBE) foram

Parecer USP- OS 01/2022-PARTE II GGTAB (Toxicidade) (2782239) SEI 25351.911221/2019-74 / pg. 3699

investigados usando viabilidade celular, espécies reativas de oxigênio, ensaios de estresse oxidativo, juntamente com avaliações de danos ao DNA usando o CometChip. Os resultados indicaram que as concentrações totais de metal nos aerossóis ENDS coletados foram maiores para Mistic e Logic em comparação com Juul. Os aerossóis Logic Power provocaram níveis mais elevados de espécies reativas de oxigênio do que Mistic e Juul no NHBE após 24 horas de exposição. Reduções semelhantes dependentes da dose de viabilidade celular e glutationa total foram encontradas para cada exposição. No entanto, os aerossóis Logic e Juul causaram maiores danos ao DNA de fita simples em comparação com o Mistic. Nosso estudo indica que, independentemente da marca, os aerossóis ENDS são tóxicos para as células epiteliais das vias aéreas superiores e podem representar um risco respiratório potencial para usuários ocasionais e frequentes[123].

Os achados de nosso estudo são consistentes com outros dados que relatam a reação pró-inflamatória e os efeitos do estresse oxidativo da fumaça eletrônica. Nossos dados indicam o efeito plausível da E-fumaça no balanço protease/antiprotease junto com a resposta de defesa antimicrobiana como um alvo importante tanto em brônquios quanto alveolares. O padrão e a extensão dos efeitos podem ser influenciados pela região do pulmão, sabor e/ou teor de nicotina. Proteases e antiproteases são secretadas do epitélio respiratório e desempenham um papel importante na manutenção da homeostase respiratória. Sabe-se que o equilíbrio alterado de protease/antiprotease desempenha um papel fundamental no desenvolvimento de doenças pulmonares crônicas, como enfisema e DPOC. As antiproteases respiratórias são compostas por TIMPs, inibidores de serina protease (serpins), trappins-2/ elafin e SLPI com substratos-alvo exclusivos, fontes celulares e funções antiprotease[124].

O aumento de MMP9 e seu principal inibidor TIMP171 foi detectado após exposições à fumaça eletrônica. Elafin (PI3) e SLPI, produzidos por epitélio respiratório, club cells, células tipo II etc. são conhecidas como antiproteases de alarme que inibem a elastase neutrofílica e também são conhecidas por exibir ampla resposta imune antimicrobiana, anti-inflamatória, inata e adaptativa, efeitos de remodelação tecidual e cicatrização de feridas. A secreção de

Parecer USP- OS 01/2022-PARTE II GGTAB (Toxicidade) (2782239) SEI 25351.911221/2019-74 / pg. 3700

antiproteases de alarme é influenciada por moléculas pró-inflamatórias como IL1 e TNF. O DEFB4A é um peptídeo multifuncional com atividade antimicrobiana juntamente com funções na imunidade inata e adaptativa, resposta inflamatória e anti-inflamatória, imunomodulação e reparação de feridas. É expresso em todo o epitélio respiratório. A expressão alterada de DEFB4A tem sido associada a várias doenças respiratórias como asma, DPOC, fibrose pulmonar, pneumonia, tuberculose e rinite. Níveis elevados de DEFB4A foram relatados em associação com fibrose cística e DPOC, enquanto níveis reduzidos foram detectados em caso de asma por meio de resposta do tipo TH2[124].

É plausível que a regulação alterada do DEFB4A após a exposição à fumaça eletrônica possa afetar a resposta à infecção. A exposição crônica à fumaça eletrônica foi implicada em maior suscetibilidade à infecção em modelos de camundongos[124].

Nossos resultados com os modelos de mucosa brônquica e alveolar indicam que o padrão de regulação de PI3, SLPI e DEFB4A depende do sabor, teor de nicotina do E-líquido, bem como da região do pulmão. Consistente com nossos achados com ECIG-flavor-2 no modelo brônquico, diminuição do SCGB1A1, aumento do SLPI e aumento dos níveis de PI3 foram detectados no escarro de pacientes com DPOC em comparação com fumantes sem DPOC e/ou nunca fumantes[124].

No entanto, detectamos níveis aumentados de transcrição de DEFB4A no modelo de mucosa brônquica, enquanto DEFB4A foi suprimido nos pacientes com DPOC. Para resumir, em nossa análise química da fumaça eletrônica dos dois sabores, detectamos vários produtos químicos citotóxicos, bem como diferenças significativas na composição. Na caracterização das partículas observamos um aumento acentuado de PNC com a potência aplicada e um leve aumento com a presença de nicotina. Essas descobertas sugerem que a escolha do E-líquido e do dispositivo de entrega/potência afetará a composição e a dosimetria durante o vaping e, portanto, também os possíveis efeitos à saúde. O papel de compostos como p-benzoquinona, nicotirina e agentes aromatizantes detectados em concentrações mais altas garante estudos independentes para

Parecer USP- OS 01/2022-PARTE II GGTAB (Toxicidade) (2782239) SEI 25351.911221/2019-74 / pg. 3701

avaliar seu papel na toxicidade do ECIG. Os diferentes padrões de resposta molecular nos modelos de mucosa brônquica e alveolar sugerem efeitos específicos da região pulmonar, incluindo o papel da nicotina. Além disso, além da resposta ao estresse inflamatório e oxidativo, a regulação de antiproteases de alarme e fatores de resposta de defesa antimicrobiana, bem como a função de barreira e modificações epigenéticas após a exposição à fumaça eletrônica podem desempenhar um papel importante na transmissão de efeitos tóxicos. Para concluir, nosso estudo identifica a necessidade de uma abordagem multidisciplinar para um perfil de segurança abrangente dos produtos ECIG[124].

As três plataformas in vitro para expor o epitélio respiratório ao mentol levam a conclusões semelhantes. Concentrações de mentol dentro da faixa encontrada em muitos fluidos e aerossóis de EC produziram um influxo rápido de cálcio, seguido por um aumento no estresse oxidativo e nas citocinas inflamatórias. Essas respostas foram inibidas pelo knock-down de BCTC (N-(4-tert-butylphenyl)-4-(3-chloropyridin-2-yl) tetrahydropyrazine-1(2H)-carboxamide) e siRNA do receptor TRPM8. Juntos, esses dados fornecem uma estratégia para avaliar a toxicidade de produtos químicos inalados pela primeira triagem no ensaio MTT para identificar concentrações citotóxicas e possíveis modos de ação. Os padrões autênticos podem ser testados no ALI primeiro usando a exposição à câmara de nevoeiro para evitar solventes e produtos de reação formados pelo aquecimento, seguido pela exposição ao aerossol EC autêntico, como feito no Cultex. O uso de proteômica com sistemas de exposição ALI tem a vantagem de confirmar e descobrir caminhos simultaneamente. Em estudos futuros, será valioso mostrar efeitos semelhantes aos observados com o protocolo EpiAirway em usuários de CE. A validação do modelo EpiAirway para tradução para exposição in vivo seria valiosa e poderia substituir testes em animais, reduzir custos experimentais e acelerar o progresso da pesquisa. Os dados obtidos com esta abordagem suportam a conclusão de que o mentol, em concentrações encontradas em aerossóis EC, afeta adversamente as células epiteliais brônquicas, o que pode interromper a homeostase do tecido, prejudicar a função celular e levar a doenças, incluindo alguns dos casos recentemente relatados de EVALI[125].

Parecer USP- OS 01/2022-PARTE II GGTAB (Toxicidade) (2782239) SEI 25351.911221/2019-74 / pg. 3702

Observamos que as mudanças nas moléculas de biomarcadores pulmonares, de uma infinidade de cascatas biológicas associadas a lesões e doenças pulmonares, são qualitativamente semelhantes entre a exposição crônica ao cigarro eletrônico e ao cigarro em camundongos. Embora existam algumas diferenças entre as moléculas individuais, descobriu-se que, em geral, as alterações nos biomarcadores observadas na exposição crônica ao aerossol do e-cig seguem aquelas observadas na exposição crônica à fumaça do cigarro. Como esses biomarcadores demonstraram contribuir significativamente para o desenvolvimento de doenças pulmonares induzidas pelo cigarro, nosso estudo indica que a exposição crônica ao cigarro eletrônico tem o potencial de iniciar processos patológicos que são conhecidos por contribuir para danos/doenças pulmonares crônicas. A relativa segurança da exposição crônica ao aerossol do cigarro eletrônico (e-cig) permanece obscura em termos de patogênese pulmonar. Portanto, este estudo tem como objetivo avaliar biomarcadores gênicos/proteicos associados à lesão pulmonar induzida pelo cigarro em animais cronicamente expostos ao aerossol contendo nicotina contendo e-cig. Camundongos C57BL/6J foram aleatoriamente designados para três grupos de exposição: e-cig, fumaça de cigarro e ar filtrado. Tecidos pulmonares e/ou lâminas embebidas em parafina foram usados para avaliar a expressão de genes e/ou proteínas do metabolismo CYP450 (CYP1A1, CYP2A5 e CYP3A11), estresse oxidativo (Nrf2, SOD1), transição epitelial-mesenquimal (E-caderina e vimentina) , patogênese pulmonar (AhR) e vias de sobrevivência/apoptótica (p-AKT, BCL-XL, p53, p21 e CRM1). As expressões de E-caderina e CRM1 foram significativamente diminuídas, enquanto CYP1A1, AhR , SOD1 e BCL-XL foram significativamente reguladas positivamente no grupo e-cig em comparação com o controle ($p<0,05$). A localização nuclear subcelular de p53, avaliada por imuno-histoquímica, em tecidos bronquiolares foi maior no grupo e-cig (25,3±2,7%) em comparação aos controles (12,1±1,8%) ($p<0,01$). Embora as respostas dos biomarcadores não fossem idênticas, em geral, as respostas tiveram tendências qualitativas semelhantes entre os grupos de e-cig e cigarro. Como essas alterações moleculares relacionadas estão envolvidas na patogênese da lesão pulmonar induzida pelo cigarro, existe a possibilidade de que os cigarros eletrônicos possam produzir um resultado semelhante. Embora seja necessária

Parecer USP- OS 01/2022-PARTE II GGTAB (Toxicidade) (2782239) SEI 25351.911221/2019-74 / pg. 3703

uma investigação mais aprofundada, é improvável que os cigarros eletrônicos sejam considerados seguros em termos de saúde pulmonar[126].

Este estudo demonstrou que o aerossol do cigarro eletrônico é menos prejudicial do que a fumaça do cigarro. No entanto, os cigarros eletrônicos têm efeitos adversos; diminui a viabilidade/proliferação das células nasais, desregula a estrutura da mucosa nasal e aumenta a secreção de citocinas pró-inflamatórias. Esses achados indicam que os cigarros eletrônicos podem ter o potencial de exacerbar o tecido nasal, levando a danos celulares e inflamação. Células epiteliais nasais primárias humanas e tecidos de mucosa nasal 3D modificados foram expostos ou não a aerossol de cigarro eletrônico ou fumaça de cigarro padrão. Em seguida, avaliamos a viabilidade celular e a atividade da lactato desidrogenase (LDH). Com os tecidos analisados a estrutura tecidual, a expressão do marcador de proliferação Ki67 e a secreção de citocinas pró-inflamatórias pela mucosa nasal manipulada. As células epiteliais nasais expostas aos cigarros eletrônicos apresentaram um tamanho celular maior e um núcleo fraco após a exposição aos cigarros eletrônicos. Isso é apoiado pelos níveis aumentados de atividade de LDH após a exposição a cigarros eletrônicos, em comparação com o observado no controle. Os tecidos expostos ao aerossol do cigarro eletrônico apresentaram uma desregulação estrutural, com células de maior tamanho, menos células positivas para Ki67 e uma taxa de proliferação reduzida, em comparação com os tecidos não expostos. As medições de citocinas mostraram altos níveis de IL-6, IL-8, TNFα e MCP-1, demonstrando que os cigarros eletrônicos ativaram as respostas pró-inflamatórias das citocinas. O aerossol de cigarro eletrônico mostrou efeitos adversos nas células epiteliais nasais e no tecido da mucosa nasal. Esses achados indicam que os cigarros eletrônicos podem ser uma ameaça aos tecidos nasais e podem prejudicar a função imune inata das células epiteliais nasais[127].

As células epiteliais brônquicas (H292) foram expostas ao aerossol gerado a partir de cigarros eletrônicos recarregados com (1) apenas solvente de propilenoglicol (PG, controle), (2) solução sem sabor comprada comercialmente com CBD ou (3) soluções compradas comercialmente com e sem CBD e com sabores diferentes. Os efeitos toxicológicos in vitro foram avaliados usando os

Parecer USP- OS 01/2022-PARTE II GGTAB (Toxicidade) (2782239) SEI 25351.911221/2019-74 / pg. 3704

seguintes métodos: (1) ensaio de exclusão do azul de tripano (viabilidade celular), (2) ensaio de captação de vermelho neutro (atividade metabólica) e (3) ELISA (concentrações de mediadores inflamatórios). A maioria dos produtos aromatizados com ou sem CBD foram citotóxicos em comparação com o controle de ar. No geral, os aerossóis com CBD foram mais citotóxicos do que os aerossóis sem CBD, independentemente do aromatizante usado no produto. Embora os aerossóis sem sabor contendo CBD em PG fossem significativamente mais citotóxicos do que os aerossóis contendo apenas PG, nem todos os produtos com sabor contendo CBD eram significativamente mais tóxicos do que os mesmos produtos com sabor sem CBD. A maioria dos produtos contendo CBD aumenta significativamente a concentração de citocinas liberadas em comparação com os mesmos produtos com sabor sem CBD. Diferentes sabores mostram diferentes efeitos citotóxicos em cigarros eletrônicos contendo CBD. Aerossóis emitidos por cigarros eletrônicos contendo CBD foram mais citotóxicos do que aqueles emitidos por cigarros eletrônicos sem CBD. Os resultados do nosso estudo in vitro sugerem potenciais efeitos respiratórios prejudiciais de aromatizantes e CBD quando inalados simultaneamente com aerossóis emitidos por cigarros eletrônicos. Como o uso de produtos vaping derivados de cannabis está aumentando, são necessários estudos urgentes para avaliar as possíveis consequências para a saúde dos usuários dessas substâncias, particularmente os efeitos respiratórios da inalação crônica de produtos vaping com sabor de CBD[128].

Os cigarros eletrônicos estão cada vez mais ganhando espaço por serem considerados menos nocivos que os cigarros convencionais, havendo também a percepção de que podem servir como uma potencial ferramenta para parar de fumar. Embora os efeitos agudos do uso de cigarros eletrônicos tenham sido extensivamente estudados, os potenciais efeitos adversos a longo prazo na saúde humana permanecem amplamente desconhecidos. Está bem estabelecido que o estresse oxidativo está envolvido no desenvolvimento de várias condições patológicas. Até agora, a maioria dos estudos sobre cigarros eletrônicos diz respeito aos efeitos no sistema respiratório, enquanto poucos se concentraram no sistema vascular. No presente estudo, tentamos revelar os efeitos dos líquidos de recarga de cigarro eletrônico no estado redox de células

Parecer USP- OS 01/2022-PARTE II GGTAB (Toxicidade) (2782239) SEI 25351.911221/2019-74 / pg. 3705

endoteliais humanas (linha celular EA.hy 926). Para tanto, o efeito citotóxico de três e-líquidos com diferentes sabores (tabaco, baunilha, maçã/menta) e concentrações de nicotina (0, 6, 12, 18 mg/ml) foram inicialmente examinados quanto ao seu impacto na viabilidade celular de EA. Em seguida, cinco biomarcadores redox [forma reduzida de glutationa (GSH), espécies reativas de oxigênio (ROS), capacidade antioxidante total (TAC), substâncias reativas ao ácido tiobarbitúrico (TBARS) e carbonilas proteicas (CARBS)] foram medidos. Os resultados mostraram uma perturbação no equilíbrio redox em favor dos radicais livres em e-líquidos com sabor de tabaco, enquanto os e-líquidos com sabor de baunilha exibiram um perfil mais complexo, dependendo do teor de nicotina. O achado mais interessante do presente estudo diz respeito aos e-líquidos com sabor de maçã/menta que parecem ativar a defesa antioxidante celular e, assim, proteger as células dos efeitos adversos dos radicais livres. Conclusivamente, parece que os aromas e não o conteúdo de nicotina desempenham um papel fundamental na toxicidade induzida pelo estresse oxidativo dos e-líquidos[129].

O uso do sistema eletrônico de entrega de nicotina (ENDS) está superando nossa compreensão de seus potenciais efeitos nocivos. A homeostase do pulmão é mantida por meio do equilíbrio adequado da morte celular, depuração eferocítica e fagocitose de patógenos. Para investigar se o uso de ENDS tem o potencial de alterar esse equilíbrio, desenvolvemos paradigmas de exposição de ENDS fisiologicamente relevantes para células epiteliais pulmonares e macrófagos primários. Em nossos estudos, as células foram expostas diretamente ao aerossol feito de componentes cuidadosamente controlados com e sem nicotina. Descobrimos que a exposição ao aerossol ENDS levou à apoptose, necrose secundária e necrose em modelos de células epiteliais pulmonares. Em contraste, os macrófagos morreram principalmente por apoptose e morte celular mediada por caspases inflamatórias quando exposto ao aerossol ENDS. A eliminação de células mortas e patógenos por eferocitose e fagocitose, respectivamente, é um processo importante na manutenção de um pulmão saudável. Para investigar o impacto do aerossol ENDS na função macrófaga independente da toxicidade geral, usamos um tempo de exposição que não induziu a morte celular em macrófagos primários. A exposição ao

Parecer USP- OS 01/2022-PARTE II GGTAB (Toxicidade) (2782239) SEI 25351.911221/2019-74 / pg. 3706

aerossol ENDS contendo nicotina inibiu quase todos os fagocíticos e reduziu muito as habilidades esferocíticas dos macrófagos primários. Quando desafiado com um patógeno bacteriano, houve diminuição da depuração bacteriana. A presença de nicotina no aerossol ENDS aumentou sua toxicidade e impacto funcional; no entanto, a exposição à nicotina sozinha não teve nenhum efeito deletério. Esses dados demonstram que a exposição ao aerossol ENDS pode levar ao aumento da morte de células epiteliais e macrófagos no pulmão e prejudicar importantes funções dos macrófagos que são essenciais para a manutenção da função pulmonar(130).

Este estudo representa novas descobertas sobre os efeitos biológicos da exposição ao aerossol ENDS. Relatamos aumento da morte celular inflamatória e não inflamatória em células epiteliais e imunes inatas e diminuição da capacidade fagocitária dos macrófagos. É importante ressaltar que todos os achados foram observados após a exposição ao e-líquido sem aromatizantes. Descobrimos que os componentes básicos do e-líquido têm toxicidade própria e essa toxicidade foi aumentada pela adição de nicotina. Curiosamente, a nicotina deve estar presente na fase de produção do aerossol para aumentar os impactos do aerossol ENDS. Isso aponta para um requisito de sinalização de nicotina para os tóxicos gerados pela decomposição de PG ou VG no atomizador para ter toda a amplitude de efeitos potenciais. Alternativamente, a presença de nicotina pode alterar as reações de decomposição que ocorrem no atomizador e posteriormente alterar a composição do aerossol. O recente surto de EVALI demonstra a necessidade de urgência renovada na regulamentação e controle de dispositivos ENDS. Essas descobertas são informativas sobre o perigo potencial do uso de ENDS e devem ser consideradas como tal pelos órgãos reguladores relevantes(130).

Os cigarros eletrônicos (E-cigs) geram aerossóis contendo nicotina para inalação e surgiram como um produto popular do tabaco entre adolescentes e adultos jovens, mas pouco se sabe sobre seus efeitos na saúde devido à sua introdução relativamente recente. Poucos estudos avaliaram os efeitos a longo prazo da inalação de fumaça ou vapor de cigarro eletrônico. Aqui, mostramos que dois meses de exposição ao cigarro eletrônico causa a supressão das células-tronco

Parecer USP- OS 01/2022-PARTE II GGTAB (Toxicidade) (2782239) SEI 25351.911221/2019-74 / pg. 3707

hematopoiéticas e progenitoras da medula óssea (HSPCs). Especificamente, os progenitores mieloides comuns e os progenitores granulócitos-macrófagos diminuíram em animais expostos a E-cig em comparação com camundongos expostos ao ar. A reconstituição competitiva em transplantes de medula óssea não foi afetada por dois meses de exposição ao E-cig. Quando camundongos expostos ao ar e ao E-cig foram desafiados com um estímulo inflamatório usando lipopolissacarídeo (LPS), a aptidão competitiva entre os dois grupos não foi significativamente diferente. No entanto, camundongos transplantados com medula óssea de ratos expostos a cigarro eletrônico e LPS apresentaram monócitos elevados em seu sangue periférico cinco meses após o transplante, indicando um viés mielóide semelhante às respostas de células-tronco hematopoiéticas (HSC) envelhecidas a um desafio inflamatório agudo. Também investigamos se a exposição ao cigarro eletrônico aumenta a vantagem seletiva de células hematopoiéticas com mutações associadas à malignidade mielóide. A exposição ao cigarro eletrônico por um mês aumentou ligeiramente as células mutantes JAK2V617F no sangue periférico, mas não teve impacto nas células TET2-/-. No total, nossos achados revelam que a exposição crônica ao cigarro eletrônico por dois meses altera as populações de HSPC da medula óssea, mas não afeta a reconstituição de HSC em transplantes primários[131].

Cardiomiócitos derivados de iPSCs foram usados no estudo para avaliar as toxicidades celulares. As células foram expostas a ECE ou CSE por dois dias consecutivos como uma exposição aguda ou em dias alternados por 14 dias. A concentração de nicotina em ECE e CSE foi medida por espectrometria de massa e Q- Exactive- HF foi usado para identificar outros ingredientes em ambos os extratos. A microscopia fluorescente foi usada para medir o estresse oxidativo após a exposição a ECE e CSE. A motilidade e a frequência de batimentos dos cardiomiócitos foram determinadas usando o sistema Sisson-Ammons Video Analysis. Os genes-alvo do painel de insuficiência cardíaca de cardiomiócitos expostos foram comparados com células de controle não expostas. Apesar da concentração de nicotina no CSE ser seis vezes maior do que no ECE (50 µg no CSE e 8 µg no ECE), o ECE teve efeito tóxico semelhante nos cardiomiócitos. Tanto o CSE quanto o ECE geram espécies reativas de oxigênio celular significativas. A análise de vídeo de Sisson-Ammons (SAVA) mostrou mudanças

Parecer USP- OS 01/2022-PARTE II GGTAB (Toxicidade) (2782239) SEI 25351.911221/2019-74 / pg. 3708

significativas na função dos miócitos com CSE e ECE retardando o batimento e aumentando a morte celular. A exposição crônica de ECE e CSE diminuiu significativamente a viabilidade dos cardiomiócitos a longo prazo em todas as doses. Os perfis de expressão gênica do painel alvo de cardiomiócitos expostos a ECE e CSE foram diferentes dos controles com padrão distinto de genes que envolviam proliferação celular, inflamação e apoptose. ECE e CSE produzem toxicidades de cardiomiócitos semelhantes que incluem a geração de estresse oxidativo, efeitos cronotrópicos negativos, alterações adversas na expressão gênica miocárdica e, finalmente, morte celular[132].

Questão 6

Estes produtos, à luz do conhecimento atual, poderiam substituir os produtos de tabaco convencionais, sem oferecer riscos adicionais, do ponto de vista toxicológico, aos usuários de tabaco?

O motivo original do desenvolvimento de DEF foi sabidamente auxiliar na cessação do hábito de fumar cigarros convencionais, sobretudo pelos riscos advindos da ação nicotínica. Entretanto, duas questões principais comprometem diretamente esse objetivo dos DEFs:

1. Se os DEFs estivessem restritos aos modelos de primeira geração, a razão benefício/risco provavelmente seria positiva. Mas as inovações e os atrativos dos DEFs de última geração, abertos à customização, também inovaram em riscos toxicológicos que não havia nos cigarros convencionais, tornando a razão benefício/risco negativa;

2. A razão benefício/risco é ainda mais negativa com o uso dos DEFs de última geração devido à dependência que migra dos cigarros convencionais para os cigarros eletrônicos e/ou dispositivos de vaporização, seja pela possibilidade de aumento no uso da nicotina, ou pela presença de sabores que aumentam o prazer, ou pela mesma possibilidade do uso da Cannabis e outras drogas em suas várias formas de apresentação, que naturalmente aumentam a toxicidade.

Parecer USP- OS 01/2022-PARTE II GGTAB (Toxicidade) (2782239) SEI 25351.911221/2019-74 / pg. 3709

Nesta pesquisa, os níveis de concentração de sete alvos e vários outros VOCs menores emitidos pela fumaça principal de produtos FCC foram quantificados em referência a cigarros sem sabor (NF) e 3R4F. Os produtos FCC foram avaliados em duas condições contrastantes, com e sem quebra das cápsulas. No geral, os produtos FCC tinham níveis relativamente mais altos de VOCs do que os cigarros NF e 3R4F. As concentrações de VOC aumentaram visivelmente quando as cápsulas de FCC foram quebradas (amostras F1–O e F2–O). Em particular, a concentração de benzeno, conhecido como carcinógeno, foi 2,14 vezes maior na amostra F1–O (99,4 μg cig^{-1}) do que no cigarro de referência 3R4F (46,2 μg cig^{-1}). A concentração de VOCs totais (TVOC), que é a soma de todas as concentrações de VOC, foi cerca de 1,39 vezes maior nos produtos FCC do que nos cigarros NF e 3R4F[133].

Os resultados do nosso estudo oferecem uma avaliação abrangente do impacto dos FCCs em comparação com os cigarros NF e 3R4F. Mostramos aqui que os níveis de sete VOCs alvo em dois FCCs aumentaram quando as cápsulas foram quebradas. No entanto, mais esforços devem ser feitos para abordar os efeitos de diversos fatores associados às emissões de VOC dos produtos FCC, pois nosso estudo não considerou todas as variáveis possíveis a esse respeito (como grau de rachadura da cápsula, peso da cápsula, mistura de sabores, diâmetro, posição, fumo passivo e comportamento fumante dos fumantes). Além disso, é necessário aumentar a confiabilidade das abordagens de quantificação para os VOCs na fumaça do cigarro usando um método mais aprimorado. Quebrar a cápsula pode mascarar as substâncias nocivas dos cigarros, o que pode encorajar novos fumantes a começar. Portanto, uma regulamentação mais rigorosa, baseada em dados confiáveis, deve ser estabelecida para controlar adequadamente o uso de FCCs. Nesse sentido, mais pesquisas são necessárias para avaliar com precisão o quanto as cápsulas embutidas nos FCCs contribuem para possíveis problemas. Além disso, a avaliação de risco à saúde de não fumantes deve ser realizada com base na avaliação adequada do impacto ambiental que a liberação da fumaça do FCC exerce[133].

Este é um dos primeiros estudos a fornecer uma caracterização físico-química e toxicológica abrangente e sistemática de aerossóis emitidos por e-líquidos à

Parecer USP- OS 01/2022-PARTE II GGTAB (Toxicidade) (2782239) SEI 25351.911221/2019-74 / pg. 3710

base de Δ^8 THC e VEA, pois eles foram associados ao desenvolvimento de EVALI na população jovem saudável nos Estados Unidos em 2019-2020. A plataforma E-cig-EGS foi usada para gerar exposições de e-cig do mundo real para monitoramento em tempo real e caracterização físico-química e toxicológica de aerossóis gerados a partir de combinações de diferentes concentrações de Δ^8 THC + Terp com ou sem VEA e VEA 100% em 2 tensões operacionais (3,7 e 5 V). Os e-líquidos convencionais à base de nicotina também foram usados como comparadores. A principal conclusão do estudo é que a composição do e-líquido e a tensão operacional influenciaram as propriedades físico-químicas de cada aerossol (tPNC e distribuição de tamanho, distribuição de tamanho de massa particulada, liberação de VOC e poluentes gasosos), bem como seus efeitos biológicos e inflamatórios (morte celular, disfunção mitocondrial, apoptose, citocinas). No geral, a comparação entre os grupos Δ^8 THC e nicotina e-líquido não mostrou diferenças particulares, de modo que não foi possível encontrar uma forte correlação entre a exposição a um aerossol específico gerado pelo grupo Δ^8 THC/VEA e o desenvolvimento de EVALI. Mais especificação química orgânica dos aerossóis é necessária para identificar diferenças químicas entre os aerossóis gerados entre D8THC/VEA e grupos E-líquidos à base de nicotina. No entanto, o presente estudo apoia o conceito de que houve uma diferença significativa entre o componente E-líquido individual (ou seja, VEA 100%) e a mistura de E-líquido (ou seja, Δ^8 THC + VEA + Terp), em termos de características físico-químicas e bioatividade. Portanto, é fundamental, no futuro, evitar o foco na toxicidade de e-líquidos ou aerossóis gerados a partir de diluentes individuais, pois eles não refletem a real exposição físico-química. A combinação de produtos químicos pode gerar uma mistura de tóxicos cujas ações sinérgicas podem conduzir a bioatividade e EVALI. Estudos de inalação in vitro/in vivo mais abrangentes, baseados também em uma abordagem proteômica, genômica e metabolômica, são necessários para validar os efeitos toxicológicos in vitro e abordar a cascata específica de eventos que leva a danos alveolares difusos e insuficiência respiratória em EVALI pacientes. As descobertas deste estudo ajudarão os avaliadores de risco e as agências governamentais e de saúde pública no desenvolvimento de Δ^8 regulamentos de Ecig de nicotina e THC, para limitar a epidemia de e-cigs na população jovem e

Parecer USP- OS 01/2022-PARTE II GGTAB (Toxicidade) (2782239) SEI 25351.911221/2019-74 / pg. 3711

prevenir novos casos de EVALI devido à incorporação de produtos químicos não regulamentados em e-cigs[134].

A acrilamida (AA) é um composto neurotóxico, genotóxico e carcinogênico desenvolvido durante o aquecimento em altas temperaturas. Alimentos como batatas, biscoitos, pão e café são os principais alimentos que contêm AA. A fumaça do cigarro pode ser uma fonte adicional significativa de exposição. No entanto, o conteúdo de AA pode variar entre diferentes tipos de cigarros. O estudo teve como objetivo avaliar o teor de AA em cigarros convencionais (CC) e produtos de tabaco aquecido (HTP) e sua exposição decorrente de seu uso. Os níveis de AA dos dois tipos de cigarro foram determinados por GC-MS e a exposição diária ao AA também foi verificada. A margem de exposição (MOE) foi calculada para risco neurotóxico e carcinogênico com base no limite de confiança inferior da dose de referência para uma resposta de 10% (BMDL) de 0,43 e 0,17, 0,30 e 1,13 mg/ kgbw /dia. O nível de AA no CC variou de 235 a 897 ng/cigarro, enquanto HTP relatou níveis de AA na faixa de 99–187 ng/cigarro. Os dados mostraram um baixo risco neurotóxico para CC ou HTP, enquanto um risco carcinogênico emergiu através do fumo de CC com base em diferentes doses de referência. O risco carcinogênico para CC com base na dose de referência mais alta que foi considerada mostrou níveis inseguros, tão baixos quanto 10 cigarros CC/dia, enquanto quase sempre foi de baixa preocupação para HTP. Outra abordagem baseada na análise do risco incremental de câncer ao longo da vida (ILCR) levou a resultados semelhantes, superando, em alguns casos, o valor de segurança de 10^{-4}, no que diz respeito ao CC. No geral, os resultados confirmaram que o CC é uma fonte significativa de AA, e seus níveis foram cinco vezes maiores do que no HTP[135].

O dispositivo desenvolvido para coletar a fumaça pode ser uma ferramenta eficaz para analisar AA e outros compostos polares na fumaça do cigarro. A análise demonstrou que a fumaça do tabaco é uma fonte significativa de AA e sua concentração de níveis de AA no HTP (99–187 ng/cigarro) foi cinco vezes menor do que no CC (235–897 ng/cigarro). A estimativa de exposição por fumaça de tabaco e produtos alternativos de tabaco sugeriu um menor risco relacionado a AA para HTP do que CC, embora um potencial risco carcinogênico

Parecer USP- OS 01/2022-PARTE II GGTAB (Toxicidade) (2782239) SEI 25351.911221/2019-74 / pg. 3712

tenha sido observado para o consumo moderado. Nenhum risco neurotóxico surgiu através do consumo de CC e HTP. Até o momento, este estudo provavelmente fornece uma comparação valiosa dos níveis de AA entre CC e HTP. Em conclusão, o HTP pode ser um dispositivo menos perigoso do que o CC em termos de exposição a AA; no entanto, seu efeito na saúde humana também pode depender da co-ocorrência de outros contaminantes. Portanto, futuras investigações in *vitro* e *in vivo*, com base em evidências toxicológicas nas vias de inalação de AA, são necessárias para determinar com precisão o papel desse composto na carcinogênese pulmonar/alveolar e fornecer doses de referência mais adequadas para a avaliação de risco entre fumantes(135).

Embora estudos desde o surto tenham identificado o acetato de vitamina E (VEA), um diluente de tetrahidrocanabinol (THC) em cartuchos vape, como um potencial contribuinte para lesões pulmonares, os mecanismos moleculares pelos quais o VEA pode causar danos ainda não estão claros. Estudos recentes descobriram que a degradação térmica de e-líquidos durante o vaping pode resultar na formação de produtos mais tóxicos do que os compostos originais. Neste estudo, avaliamos o papel da duroquinona (DQ) nas emissões de vaping do VEA, que podem atuar como um mecanismo pelo qual o vaping do VEA causa danos aos pulmões. As emissões vaping de VEA foram coletadas e analisadas quanto ao seu potencial de gerar espécies reativas de oxigênio (ROS) e induzir a expressão gênica associada ao estresse oxidativo em células epiteliais brônquicas humanas (BEAS-2B). A geração significativa de ROS por emissões vaping de VEA foi observada em sistemas acelulares e celulares. Além disso, a exposição a emissões de vaping resultou em regulação positiva significativa dos genes NQO1 e HMOX-1 em células BEAS-2B, indicando um forte potencial para o VEA vaporizado causar dano oxidativo e lesão pulmonar aguda; os efeitos são mais profundos do que a exposição a concentrações equivalentes de DQ sozinho. Nossas descobertas sugerem que pode haver interações sinérgicas entre os produtos de decomposição térmica do VEA, destacando a natureza multifacetada da toxicidade do vaping(136).

Este estudo investigou a contribuição potencial do produto de decomposição térmica DQ nas emissões vaping de VEA para induzir estresse oxidativo em

Parecer USP- OS 01/2022-PARTE II GGTAB (Toxicidade) (2782239) SEI 25351.911221/2019-74 / pg. 3713

células pulmonares expostas. Nossos resultados mostram que as emissões vaping DQ e VEA mostram significativa potencial para gerar ROS, potencialmente causando oxidação danos a biomoléculas. Além disso, as emissões de vaping VEA foram encontrados para estar ligados ao upregulation de NQO1 (uma enzima metabolizadora de quinona) e HMOX-1 (um biomarcador de estresse), fornecendo evidências de indução por vaping estresse oxidativo e toxicidade quinona como um potencial mecanismo. Finalmente, nossos resultados suportam que a decomposição produtos de VEA podem se depositar em diferentes profundidades pulmonares. DQ, em particular, foi encontrado em tamanhos abaixo de 100 nm, sugerindo seu potencial para penetrar na região alveolar dos pulmões. Notavelmente, as respostas diferenciais entre DQ- e VEA células expostas a emissões vaping destacam a necessidade de aprofundar investigue os produtos de decomposição do VEA durante o vaping[136].

As respostas aumentadas induzidas pelas emissões de vaping de VEA sugerem que, embora a toxicidade de quinona tenha um alto potencial para danificar as células, é provável que as emissões de vaping contenham uma mistura de compostos eletrofílicos (por exemplo, aldeídos ou cetonas), indutores de ROS e catalisadores de metal que podem aumentar o potencial oxidativo do VEA. Em essência, embora nossos resultados forneçam evidências de que a toxicidade da quinona pode ser um dos mecanismos moleculares pelos quais o vaping do VEA causa lesões pulmonares oxidativas, pode ser um dos vários mecanismos. É provável que os sintomas de EVALI possam ser o resultado de interações sinérgicas entre DQ e outros produtos de emissão de vaping de VEA e THC. Para entender completamente os mecanismos moleculares pelos quais o vaping do VEA causa lesão pulmonar, estudos futuros são necessários para investigar possíveis interações entre produtos de decomposição. A ampla variabilidade nas composições químicas a que os usuários podem ter sido expostos como resultado de variações no comportamento do vaping também deve ser explorada em trabalhos futuros[136].

Apesar da crescente popularidade dos cigarros eletrônicos, seus efeitos na saúde a longo prazo permanecem desconhecidos. Em modelos animais, foi relatado que a exposição ao cigarro eletrônico resulta em lesão pulmonar e

Parecer USP- OS 01/2022-PARTE II GGTAB (Toxicidade) (2782239) SEI 25351.911221/2019-74 / pg. 3714

cardiovascular e, em humanos, o uso agudo de cigarros eletrônicos aumenta a frequência cardíaca e a pressão arterial e induz disfunção endotelial. Em modelos animais e humanos, a disfunção cardiovascular associada aos cigarros eletrônicos foi associada a aldeídos reativos, como formaldeído e acroleína, gerados em aerossóis de cigarros eletrônicos. Esses aldeídos são produtos conhecidos do aquecimento e degradação da glicerina vegetal (VG) presente em e-líquidos. Aqui, relatamos que em camundongos, a exposição aguda a uma mistura de propilenoglicol: glicerina vegetal (PG:VG) ou a aerossóis derivados de cigarros eletrônicos aumentou significativamente a excreção urinária de metabólitos de acroleína e glicidol - ácido 3- hidroxipropilmercaptúrico (3HPMA) e ácido 2,3-dihidroxipropilmercaptúrico (23HPMA) - medido por UPLC-MS/MS. Em humanos, o uso de cigarros eletrônicos levou a um aumento nos níveis urinários de 23HPMA, mas não de 3HPMA. A exposição aguda de camundongos a aerossóis derivados de PG:13C3-VG aumentou significativamente o enriquecimento de $^{13}C_3$ de ambos os metabólitos urinários $^{13}C_3$ 3HPMA e $^{13}C_3$ 23HPMA. Nossos experimentos de rastreamento de isótopos estáveis fornecem mais evidências de que a decomposição térmica da glicerina vegetal no solvente do cigarro eletrônico leva à geração de acroleína e glicidol. Isso sugere que os efeitos adversos à saúde dos cigarros eletrônicos podem ser atribuídos em parte a esses compostos reativos formados pelo processo de aerossolização da nicotina. Nossos achados também apoiam a noção de que o 23HPMA, mas não o 3HPMA, pode ser um biomarcador relativamente específico do uso de cigarros eletrônicos(137).

Nossos dados fornecem mais evidências para a formação de compostos tóxicos (glicidol e acroleína) em aerossóis de cigarro eletrônico e sustentam a hipótese de que o metabólito de glicidol 23HPMA pode ser útil como um biomarcador relativamente específico do uso de cigarro eletrônico. Além disso, como o risco de doença cardiopulmonar aparece como um continuum de exposição à acroleína, e como os aerossóis derivados do E-líquido PG:VG e JUUL contêm acroleína, há uma preocupação crescente de que os usuários de cigarros eletrônicos, independentemente da nicotina ou aromatizantes, pode aumentar o risco de doença cardiopulmonar. Da mesma forma, como o glicidol também é um composto tóxico, talvez os padrões de produtos devam ser desenvolvidos

Parecer USP- OS 01/2022-PARTE II GGTAB (Toxicidade) (2782239) SEI 25351.911221/2019-74 / pg. 3715

para reduzir os níveis de acroleína e glicidol gerados nos aerossóis de cigarros eletrônicos a um nível abaixo do que pode induzir danos cardiopulmonares agudos e/ou crônicos[137].

O coronavírus-2 da síndrome respiratória aguda grave (SARS-CoV-2), o vírus responsável pela pandemia de COVID-19, entra na célula hospedeira quando sua proteína Spike é clivada pelas proteases do hospedeiro TMPRSS2 e furina, aumentando assim acentuadamente a afinidade viral para o seu receptor, a enzima conversora de angiotensina-2 (ACE2). Em roedores e pulmões humanos doentes, a fumaça do cigarro de tabaco (TCIG) aumenta o ACE2, mas o efeito do cigarro eletrônico vaping (ECIG) é desconhecido. Não se sabe se a nicotina (em TCIGs e ECIGs) ou constituintes não nicotínicos exclusivos da fumaça TCIG aumentam a expressão de proteínas-chave na patogênese do COVID-19. Células imunes (CD45+) coletadas antes da pandemia em jovens saudáveis, incluindo fumantes TCIG (n = 9), vapers ECIG (n = 12) ou não fumantes (NS) (n = 12), foram estudadas. Usando citometria de fluxo, a expressão de proteínas-chave na patogênese do COVID-19 foi comparada entre esses grupos. Os fumantes de TCIG e os vapers de ECIG tiveram cargas semelhantes de fumar ou vaping, conforme indicado por níveis semelhantes de cotinina no plasma. Os fumantes de TCIG em comparação com NS tiveram uma porcentagem significativamente aumentada de células positivas para ACE2 (10 vezes, p <0,001), TMPRSS2 (5 vezes, p <0,001) e ADAM17 (2,5 vezes, p <0,001). Além disso, a intensidade média de fluorescência (MFI) mostrou consistentemente maior média de ACE2 (2,2 vezes, p < 0,001), TMPRSS2 (1,5 vezes, p < 0,001), furina (1,1 vezes, p < 0,05) e ADAM17 (2 vezes, p < 0,001) em fumantes TCIG em comparação com NS. Em vapers ECIG, furina MFI foi aumentada (1,15 vezes, p <0,05) e TMPRSS2 MFI tendeu a ser aumentada (1,1 vezes, p = 0,077) em comparação com NS. A descoberta de que os principais instigadores da infecção por COVID-19 são mais baixos em vapers ECIG em comparação com fumantes TCIG é intrigante e merece investigação adicional para determinar se a mudança para ECIGs é uma estratégia eficaz de redução de danos. No entanto, a tendência de aumento de proteases em vapers ECIG permanece preocupante. Este é o primeiro estudo humano a relatar um aumento acentuado nas proteínas críticas para a infecção por COVID-19, incluindo ACE2, TMPRSS2

Parecer USP- OS 01/2022-PARTE II GGTAB (Toxicidade) (2782239) SEI 25351.911221/2019-74 / pg. 3716

e ADAM17, em células imunes de fumantes saudáveis de tabaco sem doença pulmonar em comparação com usuários de cigarro eletrônico e não fumantes. Esses achados justificam uma investigação adicional para determinar se a mudança para cigarros eletrônicos pode ser uma estratégia eficaz de redução de danos em fumantes viciados em nicotina que não conseguem ou não querem parar. O aumento de proteases em vapers de cigarro eletrônico continua preocupante(138).

Este estudo fornece evidências sugerindo que mudanças nos biomarcadores de exposição a substâncias tóxicas do tabaco ocorrem em casos de transição entre o tabagismo e o uso de cigarros eletrônicos entre adultos nos EUA. Nossas descobertas demonstram os benefícios da transição do fumo de cigarros combustíveis para o uso menos prejudicial de cigarros eletrônicos. No entanto, a maioria dos usuários de cigarros eletrônicos continua a manter o uso duplo de cigarros e cigarros eletrônicos ou faz a transição de volta para o tabagismo, limitando assim os benefícios para a saúde pública associados à mudança para um uso menos prejudicial de cigarros eletrônicos(139).

Este estudo de coorte usou dados da onda 1 (linha de base, 2013 a 2014) e da onda 2 (acompanhamento de 1 ano, 2014 a 2015) do Estudo de Avaliação de Tabaco e Saúde da População. Foi analisado um subconjunto da amostra probabilística de adultos americanos que forneceram bioespécimes voluntariamente em 2 ondas. Os participantes foram divididos em 3 grupos mutuamente exclusivos no início do estudo: fumantes exclusivos de cigarros, usuários exclusivos de cigarros eletrônicos e usuários duplos. Constituintes nocivos e potencialmente nocivos incluíam metabólitos de nicotina, nitrosaminas específicas do tabaco (TSNAs; incluindo 4-(metilnitrosamino)-1-(3-piridil)-1-butanol [NNAL]), metais, hidrocarbonetos aromáticos policíclicos (PAHs) e compostos orgânicos voláteis compostos (VOCs). Alterações dentro dos participantes em 55 biomarcadores urinários de exposição (BOEs) a constituintes nocivos e potencialmente nocivos foram examinados usando modelos de regressão multivariada. Entre 3.211 participantes (55,6% mulheres, 68,3% brancos, 13,2% negros e 11,8% hispânicos) no início do estudo, 21,9% dos usuários exclusivos de cigarros, 42,8% dos usuários exclusivos de cigarros

Parecer USP- OS 01/2022-PARTE II GGTAB (Toxicidade) (2782239) SEI 25351.911221/2019-74 / pg. 3717

eletrônicos e 62,1% dos usuários duplos mudaram o uso do produto em acompanhamento (todas as porcentagens são ponderadas). Houve uma redução significativa nas concentrações urinárias de TSNAs, PAHs e VOCs quando os usuários passaram do uso exclusivo de cigarro para uso exclusivo de cigarro eletrônico, com uma redução de 92% no NNAL, de uma média de 168,4 pg/mg de creatinina (95% CI, 102,3-277,1 pg/mg de creatinina) para 12,9 pg/mg de creatinina (95% CI, 6,4-25,7 pg/mg de creatinina; P < 0,001). Um painel semelhante de BOEs diminuiu quando usuários duplos fizeram a transição para o uso exclusivo de cigarro eletrônico; Os níveis de NNAL diminuíram em 96%, de uma média de 143,4 pg/mg de creatinina (95% CI, 86,7-237,0 pg/mg de creatinina) para 6,3 pg/mg de creatinina (95% CI, 3,5-11,4 pg/mg de creatinina; P < 0,001). Os metabólitos da nicotina, TSNAs, PAHs e VOCs aumentaram significativamente quando os usuários de cigarros eletrônicos exclusivos da linha de base fizeram a transição para o uso exclusivo de cigarros ou uso duplo. A mudança do uso exclusivo de cigarros para o uso duplo não foi associada a reduções significativas nos BOEs. Este estudo de coorte nacional fornece evidências sobre a potencial redução de danos associada à transição do uso exclusivo de cigarros ou do uso duplo para o uso exclusivo de cigarros eletrônicos. Os cigarros eletrônicos tendem a complementar os cigarros por meio do uso duplo, em vez da cessação no nível da população. O monitoramento contínuo do BOE no nível da população e a avaliação da mudança do BOE pela transição do produto são garantidos, bem como os resultados adversos à saúde definidos[139].

As vendas de cigarros eletrônicos nos Estados Unidos (EUA) devem atingir 16,5 bilhões até 2024, de acordo com a análise de mercado. Seis mortes e 450 doenças pulmonares foram associadas ao uso de cigarros eletrônicos. Até onde sabemos, não existe uma revisão sistemática dos efeitos adversos dos cigarros eletrônicos na cabeça, pescoço e células orais. Esta revisão teve como objetivo realizar uma revisão sistemática da literatura atual para determinar se os cigarros eletrônicos causaram efeitos adversos nas células da cabeça, pescoço e cavidade oral. Cinco bancos de dados, incluindo Medline, Dentistry and Oral Sciences, CINAHL, CAPLUS, Web of Science e literatura cinza, foram pesquisados em busca de artigos a qualquer momento até dezembro de 2020.

Parecer USP- OS 01/2022-PARTE II GGTAB (Toxicidade) (2782239) SEI 25351.911221/2019-74 / pg. 3718

Usando o software Rayyan, dois pesquisadores independentes examinaram 233 artigos e extraíram 41 para investigação adicional. Com base nos critérios de inclusão, 18 artigos foram elegíveis para esta revisão. Morfologia aberrante, citotoxicidade, estresse oxidativo, viabilidade reduzida, migração retardada de fibroblastos e genotoxicidade foram estatisticamente significativos quando as células da cabeça, pescoço e boca foram expostas a cigarros eletrônicos. É digno de nota que a maioria dos artigos nesta revisão sistemática descobriu que a fumaça do cigarro é significativamente mais tóxica para a cabeça, pescoço e células orais do que os cigarros eletrônicos. Os cigarros eletrônicos estão implicados em efeitos adversos na cabeça, pescoço e células orais, mas muito poucos foram testados contra essas células. Mais estudos longitudinais usando uma variedade maior de cigarros eletrônicos são necessários antes que possamos determinar seus efeitos adversos totais. Pesquisas futuras também devem investigar o uso crônico de cigarro eletrônico e se ele leva à doença periodontal e/ou câncer de cabeça, pescoço ou boca[140].

A toxicidade da exposição de cigarros eletrônicos em células adjacentes à cavidade oral valida ainda mais os achados desta revisão. Aumento da citotoxicidade celular e LDH, transcriptomas alterados, proliferação reduzida e aumento de citocinas pró-inflamatórias foram encontrados quando células nasais, auriculares e pulmonares foram expostas a cigarros eletrônicos. O dietileno glicol, um produto químico encontrado em cigarros eletrônicos, foi testado em fibroblastos gengivais e resultou em redução da viabilidade celular, aumento da apoptose, interrupção do ciclo celular e danos ao DNA. O propilenoglicol em cigarros eletrônicos aumenta o peróxido de hidrogênio nos fibroblastos pulmonares, promove o estresse oxidativo, aumenta a xerostomia e produz um aumento dependente da dose nas citocinas das células brônquicas. O formaldeído, outro produto químico dos cigarros eletrônicos, foi testado em células nasais, mucosas orais e linfócitos[140].

O aumento do uso de formas não queimadas de nicotina, como os cigarros eletrônicos, levanta importantes questões de saúde pública em relação a seus riscos específicos em relação aos produtos de tabaco queimado, como os cigarros. Para delinear completamente esses riscos, são necessários

Parecer USP- OS 01/2022-PARTE II GGTAB (Toxicidade) (2782239) SEI 25351.911221/2019-74 / pg. 3719

biomarcadores aprimorados que possam distinguir entre essas formas de uso de nicotina. Trabalhos anteriores sugeriram que o status de metilação em cg05575921 pode servir como um biomarcador específico da exposição à fumaça de tabaco queimado. Nossa hipótese é que a combinação desse biomarcador epigenético com ensaios de metabólitos convencionais poderia classificar o tipo de consumo de produtos de nicotina. Portanto, determinamos a metilação do DNA e os valores de cotinina sérica em amostras de 112 fumantes, 35 usuários de cigarro eletrônico, 19 usuários de tabaco sem fumaça e 269 controles, e realizamos análises de espectroscopia de massa de amostras de urina de todos os usuários de nicotina e 22 controles verificados para determinar níveis de substâncias supostamente específicas de produtos de nicotina; propilenoglicol, ácido 2-cianoetilmercaptúrico (CEMA) e anabasina. 1) O tabagismo foi associado a uma desmetilação dependente da dose de cg05575921 e aumentou os níveis urinários de CEMA e anabasina, 2) o uso de cigarro eletrônico não desmetilou cg05575921, 3) o uso de tabaco sem fumaça também não desmetilou cg05575921, mas foi positivamente associado aos níveis de anabasina, 4) os níveis de CEMA e cg05575921 foram altamente correlacionados e 5) os níveis de propileno glicol não distinguiram de forma confiável os grupos de uso. As avaliações Cg05575921 distinguem a exposição à fumaça do tabaco de fontes de nicotina sem fumaça, incluindo cigarros eletrônicos e tabaco sem fumaça, nenhum dos quais está associado à desmetilação cg05575921. Uma combinação de perfis metilômicos e de metabólitos pode permitir uma classificação precisa do status de uso de uma variedade de produtos que contêm nicotina[141].

Os cigarros eletrônicos e HTPs tornaram-se populares entre os fumantes porque são considerados uma alternativa menos nociva e tóxica aos cigarros de tabaco. No entanto, as características de emissão e os níveis de toxicidade de substâncias tóxicas emitidas por novos tipos de produtos de tabaco e cigarros não foram sistematicamente comparados. Vale a pena detectar e analisar as características das emissões de alcatrão, nicotina, CO e VOCs, principais componentes emitidos pelo fumo, pelo HTP, cigarros eletrônicos e cigarros. Neste estudo, comparamos sistematicamente os componentes químicos dos aerossóis convencionais dos três produtos acima com um método de fumar

Parecer USP- OS 01/2022-PARTE II GGTAB (Toxicidade) (2782239) SEI 25351.911221/2019-74 / pg. 3720

cuidadosamente projetado e avaliou os riscos não cancerígenos e cancerígenos à saúde por meio de HI e LCR sob os modelos MS e RR. Menos de 20 VOCs foram encontrados nos aerossóis de HTPs e cigarros eletrônicos, mas mais de 90 VOCs estavam presentes na fumaça principal dos cigarros. Os resultados mostram que a concentração total de VOCs emitidos pelos cigarros eletrônicos foi a mais alta (795,4 mg/100 tragadas), 50,8 vezes e 9,5 vezes maior do que a emitida pelos HTPs e cigarros, respectivamente. Para os mesmos cigarros, as concentrações de emissão de VOCs, alcatrão e CO para o método de aquecimento foram consideravelmente reduzidas em aproximadamente 81,2%, 95,9% e 97,5% quando comparadas ao método de queima. O tipo e a concentração de VOCs afetam o aroma de HTPs e cigarros. Os resultados do risco à saúde para os diferentes tipos de produtos de tabaco revelam que apenas o risco não cancerígeno para a saúde dos cigarros eletrônicos era aceitável (0,91). O risco cancerígeno para a saúde dos cigarros foi de 2,99 x 10^{-4}, 3,01 vezes maior do que o dos HTPs e 6,23 vezes maior do que o dos cigarros eletrônicos, todos excedendo o nível aceitável de 1 x 10^{-6}. Em geral, HTPs e e-cigarros são menos prejudiciais do que os cigarros(142).

Entre 32 participantes saudáveis neste ensaio clínico cruzado randomizado, a idade média (intervalo) foi de 24 (21-33) anos, e 19 indivíduos eram do sexo masculino. Nove indivíduos tinham uso prolongado de TCIG (mais de 1 ano), 12 tinham uso prolongado de ECIG e 11 não tinham histórico de uso de TCIG ou ECIG. As características iniciais não diferiram entre os 3 grupos, e a carga de uso de tabaco no início não diferiu entre os grupos ECIG e TCIG. As células imunes foram coletadas antes e 4 horas após as sessões supervisionadas de vaping, usando um ECIG com 5% de nicotina ou sham vaping (sopro em um canudo) em sequência aleatória, conforme descrito anteriormente. Usamos métodos de citometria de fluxo estabelecidos para determinar cellular oxidative stress (COS) em células imunes por investigadores cegos para os grupos de estudo. Os protocolos foram aprovados pelo conselho de revisão institucional da Universidade da Califórnia, Los Angeles, e registrados no ClinicalTrials.gov. Todos os participantes assinaram termo de consentimento. O teste Kruskal - Wallis foi usado para comparar os 3 grupos de usuários de tabaco e o teste U de Mann-Whitney foi usado para comparar os grupos vaping vs sham. Os testes

Parecer USP- OS 01/2022-PARTE II GGTAB (Toxicidade) (2782239) SEI 25351.911221/2019-74 / pg. 3721

foram bicaudais e o nível de significância foi estabelecido em P < 0,05. Como este foi um pequeno estudo exploratório, não ajustamos para comparações múltiplas. Dados representativos das medidas de COS foram publicados. Consistente com nossos achados anteriores, todas as medidas basais de COS foram mais baixas em indivíduos que nunca fumaram, intermediárias em indivíduos que atualmente usavam ECIGs e mais altas em indivíduos que atualmente fumavam TCIGs. A exposição a uma única sessão de vaping, mas não à sessão de controle simulada, aumentou a porcentagem de células imunes CD45+ positivas para Cell ROX Green em 1,3 vezes em comparação com o histórico de tabagismo ou vaping ou indivíduos que atualmente usavam ECIGs ou TCIGs. Dada a heterogeneidade das respostas celulares, determinamos o efeito de uma única sessão de vaping no COS em subtipos de células imunes entre os grupos. Em comparação com o controle simulado, o vaping agudo aumentou a porcentagem de monócitos CD142+CD16+ e CD14dimCD16+, células T e células natural killer positivas para CellROX Green em uma média de 1,0 vezes, 1,25 vezes, 0,9 vezes, 1,05 vezes, 1,05 vezes, respectivamente, em comparação com a sessão de controle simulado em indivíduos sem histórico de tabagismo ou vaping. Tendências semelhantes e não significativas foram encontradas em neutrófilos, monócitos CD142+CD16- e células B de indivíduos sem histórico de tabagismo ou vaping. Em comparação com o controle simulado, uma única sessão de vaping não afetou outras medidas de COS em subtipos celulares de indivíduos sem histórico de tabagismo ou vaping ou indivíduos que atualmente usavam ECIGs e indivíduos que atualmente fumavam TCIGs[143].

Comparamos biomarcadores inflamatórios (proteína C reativa de alta sensibilidade (hs -CRP), interleucina-6 (IL-6), fibrinogênio, molécula de adesão intercelular solúvel-1 (sICAM-1)) e um marcador de estresse oxidativo (F2-isoprostano) entre 3.712 participantes adultos na Onda 1 (2013–2014) do Estudo de Avaliação de Tabaco e Saúde da População por grupos de usuários de tabaco: usuários duplos de cigarros e cigarros eletrônicos; ex-fumantes que atualmente usam apenas cigarros eletrônicos; fumantes atuais de cigarros apenas de cigarros; ex-fumantes que atualmente não usam tabaco; e nunca tabagistas. Calculamos médias geométricas (GMs) e estimamos razões médias geométricas ajustadas (GMRs). Usuários duais experimentaram maior

Parecer USP- OS 01/2022-PARTE II GGTAB (Toxicidade) (2782239) SEI 25351.911221/2019-74 / pg. 3722

concentração de F2-isoprostano do que fumantes atuais apenas de cigarro (GMR 1,09 [95% CI 1,03, 1,15]). Os biomarcadores foram semelhantes entre ex-fumantes que atualmente usam cigarros eletrônicos e ex-fumantes que não usam tabaco e nunca fumaram, mas entre esses grupos a maioria dos biomarcadores foi menor do que os dos fumantes atuais apenas de cigarros. A concentração de F2-isoprostano diminuiu com o tempo desde a cessação do tabagismo entre usuários exclusivos de cigarros eletrônicos (p = 0,03) e ex-fumantes que atualmente não usam tabaco (p = 0,0001). Os usuários duais têm maior concentração de F2-isoprostano do que os fumantes. Os usuários exclusivos de cigarros eletrônicos têm concentrações de biomarcadores semelhantes às dos ex-fumantes que não usam tabaco atualmente e menores do que as dos fumantes exclusivos de cigarros(144).

O uso de cigarros eletrônicos aumentou especialmente entre adolescentes e adultos jovens. O objetivo deste estudo foi investigar a glicemia de jejum e os perfis lipídicos em usuários crônicos de cigarros combustíveis e eletrônicos. Avaliamos participantes de 21 a 45 anos (n = 525, idade média 31 ± 7 anos, 45% mulheres) sem doença cardiovascular estabelecida ou fatores de risco que eram usuários de cigarros combustíveis (n = 290), usuários de cigarro eletrônico (n = 131; 65 usuários únicos e 66 usuários duplos) ou nunca usuários (n = 104). Na primeira onda de inscrições (2014–2017), os usuários de cigarros eletrônicos relataram seus produtos como dispositivos de primeira, segunda e terceira geração (usuários de e-cig) e eram todos, em grande parte, atuais (ou seja, duplos) ou ex-usuários (únicos) de cigarros combustíveis, enquanto na segunda onda de inscrições (2019–2020), todos os usuários de cigarro eletrônico relataram uso de dispositivos baseados em cápsulas (usuários de cápsulas) e incluíram mais usuários únicos que nunca fumaram. Em análises multivariáveis ajustadas em comparação com nunca usuários, tanto os usuários únicos de e-cig quanto os usuários de cigarros combustíveis apresentaram níveis mais altos de glicose e triglicerídeos e níveis mais baixos de colesterol de lipoproteína de alta densidade (HDL). Os usuários duplos de e-cig mostraram triglicerídeos mais altos e colesterol de lipoproteína de densidade muito baixa e colesterol HDL mais baixo em comparação com os que nunca usaram. Em contraste, os usuários de cápsulas (tanto únicos quanto duplos) apresentaram perfis lipídicos e níveis de

Parecer USP- OS 01/2022-PARTE II GGTAB (Toxicidade) (2782239) SEI 25351.911221/2019-74 / pg. 3723

glicose semelhantes aos que nunca os usaram. No geral, os usuários de cigarros eletrônicos de primeira geração exibem perfis metabólicos adversos. Em contraste, os usuários de cigarros eletrônicos baseados em cápsulas têm perfis lipídicos semelhantes aos que nunca usaram. Estudos futuros são necessários para entender os efeitos cumulativos do uso de cigarro eletrônico na saúde cardiometabólica(145).

O presente estudo fornece informações sobre as associações do uso de novos produtos de tabaco com marcadores conhecidos de saúde cardiovascular. É importante ressaltar que, quando comparados a nunca usuários, descobrimos que o uso da geração anterior de cigarros eletrônicos com e sem o uso de cigarros combustíveis está associado a níveis mais baixos de colesterol HDL e triglicerídeos mais altos. As medidas metabólicas foram semelhantes em usuários únicos de e-cig em comparação com usuários de cigarros combustíveis, sugerindo que os cigarros eletrônicos podem ter um impacto residual nos parâmetros cardiometabólicos. Nosso estudo sugere que as medidas de glicose e lipídios em jejum, importantes fatores de risco pré-clínicos para regulação metabólica prejudicada e aterosclerose, são alteradas em indivíduos que usam gerações anteriores de cigarros eletrônicos sozinhos ou em conjunto com cigarros combustíveis. Embora tenhamos descoberto que os usuários de cigarros eletrônicos baseados em cápsulas têm medidas semelhantes aos que nunca usaram, os efeitos a longo prazo do uso consistente de cigarros eletrônicos não foram avaliados. Portanto, nossos achados apoiam ainda mais a urgência em estudar os efeitos longitudinais do uso de cigarro eletrônico em indivíduos que trocam de cigarros combustíveis e, especialmente, naqueles que nunca fumaram(145).

Os resultados deste estudo sugerem que o uso de cigarros eletrônicos não afeta a metilação da saliva da mesma forma que o tabagismo. Ao contrário do tabagismo, o perfil de metilação dos cigarros eletrônicos não se replicou em amostras independentes e não foi capaz de discriminar o câncer do tecido normal. No entanto, a curta duração do uso do cigarro eletrônico pelos participantes do estudo e o tamanho da amostra podem ter dificultado a detecção de sinais. Mais estudos são necessários para detectar uma assinatura de

Parecer USP- OS 01/2022-PARTE II GGTAB (Toxicidade) (2782239) SEI 25351.911221/2019-74 / pg. 3724

metilação robusta para uso prolongado de cigarro eletrônico. A medida em que a metilação relacionada ao uso de cigarros eletrônicos se traduz em efeitos crônicos e resultados de saúde relevantes também deve ser investigada[146].

Entre fumantes e não fumantes, avaliamos associações entre o uso de cigarro eletrônico e a metilação da saliva em todo o epigenoma. A metilação do DNA em 7 locais de citosina-fosfato-guanina (CpGs) foi associada ao uso de cigarro eletrônico em $p < 1 \times 10^{-5}$ e nenhum em $p < 5{,}91 \times 10^{-8}$. 13 CpGs foram associados ao tabagismo em $p < 1 \times 10^{-5}$ e um em $p < 5{,}91 \times 10^{-8}$. Os CpGs associados ao uso de cigarros eletrônicos foram amplamente distintos daqueles associados ao tabagismo. Houve forte enriquecimento de CpGs conhecidos relacionados ao tabagismo nos fumantes, mas não nos vapers. Também testamos associações entre o uso de cigarros eletrônicos e os escores de metilação conhecidos por prever o tabagismo e o envelhecimento biológico. Os escores de metilação para tabagismo e envelhecimento biológico foram semelhantes entre vapers e não fumantes. Níveis mais elevados de todas as pontuações de tabagismo e uma pontuação de envelhecimento biológico (GrimAge) foram observados em fumantes. Uma pontuação de metilação para o uso de cigarros eletrônicos mostrou predição ruim internamente (AUC 0,55, 0,41–0,69) e externamente (AUC 0,57, 0,36–0,74) em comparação com uma pontuação de tabagismo (AUCs 0,80) e foi menos capaz de discriminar carcinoma de células escamosas de pulmão de tecido normal adjacente (AUC 0,64, 0,52–0,76 versus AUC 0,73, 0,61–0,85) [146].

A transição para cigarros eletrônicos foi proposta como adjuvante à cessação do tabagismo, mas a segurança da abordagem é incerta em indivíduos com doença pulmonar existente. Este estudo mostrou que os aerossóis de um cigarro eletrônico de quarta geração induziram respostas celulares aumentadas em BECs derivados de pacientes com DPOC, submetidos a cirurgia para câncer de pulmão, com efeitos na citotoxicidade, danos ao DNA e inflamação comparáveis aos da exposição ao cigarro fumaça. Os resultados podem refletir o aumento da suscetibilidade inflamatória e oncológica do epitélio brônquico em pacientes com doença pulmonar pré-existente. Os resultados desses estudos *de exposição in vitro* demonstram que os cigarros eletrônicos podem, de fato, não ser uma

Parecer USP- OS 01/2022-PARTE II GGTAB (Toxicidade) (2782239) SEI 25351.911221/2019-74 / pg. 3725

alternativa 'mais segura' para parar de fumar do que fumar cigarros para fumantes com doenças pulmonares. Mais investigações usando modelos in *vitro* e *in vivo relevantes e métodos* padronizados de geração de aerossol são necessários para permitir que médicos e autoridades de saúde pública aconselhem definitivamente se a incorporação de sistemas eletrônicos de administração de nicotina nas estratégias de cessação do tabagismo é segura para pacientes com doença pulmonar(147).

BECs de pacientes com DPOC submetidos a cirurgia para câncer de pulmão e células comparadoras (16HBE imortalizadas) foram cultivadas na interface ar-líquido (ALI). Os BECs foram expostos a aerossóis de um cigarro eletrônico JUUL (Virginia Tobacco e Menthol pods com 5% de força de nicotina) ou cigarro 3R4F de referência por 30 minutos em ALI. Citotoxicidade celular, dano ao DNA e inflamação foram medidos. Em resposta aos aerossóis de cigarro eletrônico com sabor de tabaco e mentol, os BECs de DPOC mostraram liberação comparável de LDH (citotoxicidade celular, $p = 0,59$, $p = 0,67$, respectivamente), danos ao DNA ($p = 0,41$, $p = 0,51$) e inflamação (IL- 8, $p = 0,20$, $p = 0,89$ e IL-6, $p = 0,24$, $p = 0,93$), à fumaça de cigarro. As células 16HBE também mostraram respostas celulares comparáveis à fumaça do cigarro. Nas células das vias aéreas de pacientes com DPOC, os aerossóis de um cigarro eletrônico de quarta geração foram associados a uma toxicidade semelhante à fumaça do cigarro. Esses resultados têm implicações potenciais para a segurança do uso de cigarros eletrônicos em pacientes com doenças pulmonares(147).

O tabagismo prejudica a eficiência da depuração mucociliar (MCC), conforme mostrado pelo tempo de trânsito prolongado do teste de sacarina (STTT). Evitar a exposição à fumaça do tabaco de cigarros combustíveis pode restaurar a função do MCC e ex-fumantes demonstraram exibir STTT semelhante aos que nunca fumaram. O impacto no STTT da mudança do tabagismo para produtos de tabaco sem combustão, como cigarros eletrônicos (CEs) e produtos de tabaco aquecidos (HTPs), não é conhecido. Relatamos STTT de usuários exclusivos de EC e HTP. Os resultados dos testes foram comparados com aqueles obtidos em fumantes atuais, ex-fumantes e nunca fumantes. STTT foram obtidos de 39 atuais, 40 ex-fumantes, 40 nunca fumantes e de 20 usuários

Parecer USP- OS 01/2022-PARTE II GGTAB (Toxicidade) (2782239) SEI 25351.911221/2019-74 / pg. 3726

de CE e 20 usuários de HTP. A comparação dos valores do STTT mostrou diferença significativa entre os cinco grupos de estudo (p < 0,00001) com fumantes atuais tendo uma mediana [intervalo interquartil (IQR)] STTT de 13,15 min, que foi significativamente mais longo em comparação com todos os outros grupos de estudo. Em particular, em comparação com ex-fumantes (7,26 min) e nunca fumantes (7,24 min), usuários exclusivos de CE e usuários exclusivos de HTP tiveram STTT semelhante em 7,00 e 8,00 min, respectivamente. Ex-fumantes que mudaram para o uso regular exclusivo de sistemas de administração de nicotina sem combustão (ou seja, ECs e HTPs) exibem tempo de trânsito de sacarina semelhante aos que nunca fumaram e aos ex-fumantes. Isso sugere que é improvável que as tecnologias de administração de nicotina sem combustão tenham efeitos prejudiciais na função do MCC[148].

Não está claro como o estresse oxidativo desencadeado pelo fumo e vaping pode alterar subconjuntos específicos de células imunes. Neste estudo, mostramos que fumar cigarros de tabaco, mas não vaporizar cigarros eletrônicos, está associado ao aumento da expressão das principais proteínas no eixo de sinalização do receptor toll-like 4 (TLR4) do inflamassoma-interleucina (IL)-6 em subtipos de monócitos e células T. O TLR4 detecta o estresse oxidativo nas células imunes, a caspase-1 é uma proteína chave da ativação do inflamassoma, e o IL-6R-α é o receptor da IL-6 que impulsiona a sinalização pró-aterogênica da IL-6. Esses achados implicam os tóxicos pró-oxidantes não nicotínicos na fumaça do cigarro de tabaco como instigadores do aumento da expressão de proteínas-chave no eixo TLR4-inflamassoma-IL-6 que contribuem para a aterogênese[149].

Em conclusão, nosso estudo é o primeiro, até onde sabemos, a relatar que os TCIGs, mas não os ECIGs, estão associados ao aumento da expressão das principais proteínas no eixo de sinalização TLR4-inflamassoma-IL-6 em subtipos de monócitos e células T. Esses dados apoiam investigações adicionais sobre o papel dos ECIGs como parte de uma estratégia de redução de danos para adultos viciados em TCIGs que não desejam ou não conseguem parar[149].

Parecer USP- OS 01/2022-PARTE II GGTAB (Toxicidade) (2782239) SEI 25351.911221/2019-74 / pg. 3727

Nos primeiros 2 dias deste estudo clínico, os indivíduos usaram sua marca habitual de cigarros e depois mudaram para o uso exclusivo de ENDS ad libitum por 5 dias. Amostras de urina e plasma foram coletadas no início e 5 dias após a troca. As amostras foram analisadas usando uma plataforma metabolômica baseada em espectrometria de massa. Análises florestais aleatórias de dados metabolômicos de urina e plasma revelaram excelente precisão preditiva (> 97%) de uma assinatura de 30 metabólitos que pode diferenciar fumantes de pessoas que trocam SEND em 5 dias. Nessas assinaturas, a maioria dos biomarcadores são metabólitos ou xenobióticos derivados da nicotina. Eles foram significativamente reduzidos na urina e no plasma, sugerindo uma diminuição da carga de xenobióticos nos indivíduos. Nossos resultados também mostram níveis significativamente reduzidos de metabólitos de glutationa no plasma após a troca, o que sugere níveis reduzidos de estresse oxidativo. Além disso, foram identificados níveis urinários e plasmáticos aumentados de vitaminas e antioxidantes, sugerindo maior biodisponibilidade devido à interrupção do tabagismo e à mudança para o uso de Vuse ENDS. Nossos resultados sugerem redução da exposição a tóxicos, redução do estresse oxidativo e possíveis mudanças benéficas no metabolismo das vitaminas em 5 dias em fumantes que mudam para Vuse ENDS. Mudar do tabagismo para o uso exclusivo de ENDS em ambientes de confinamento clínico resulta em redução significativa de metabólitos de nicotina e outros xenobióticos relacionados ao cigarro na urina e no plasma dos indivíduos. Metabólitos relacionados ao estresse oxidativo significativamente diminuídos e níveis urinários e plasmáticos aumentados de metabólitos vitamínicos e antioxidantes em trocadores de ENDS de curto prazo de 5 dias sugerem um ambiente fisiológico menos tóxico para os consumidores de produtos ENDS e potenciais benefícios à saúde se tais mudanças persistirem[150].

Levantamos a hipótese de que o cigarro eletrônico e o tabagismo alteram os metabólitos sistêmicos e propomos entender a assinatura metabólica específica entre usuários de cigarro eletrônico e fumantes. O plasma de controles não fumantes, fumantes de cigarro e usuários de e-cig foi coletado e os metabólitos foram identificados por UPLC-MS (espectrômetro de massa de cromatografia líquida de ultra desempenho). A degradação da nicotina foi ativada por e-cig

Parecer USP- OS 01/2022-PARTE II GGTAB (Toxicidade) (2782239) SEI 25351.911221/2019-74 / pg. 3728

vaping e tabagismo com concentrações aumentadas de cotinina, N-óxido de cotinina, (S)-nicotina e (R)-6-hidroxinicotina. Além disso, encontramos concentrações significativamente diminuídas em metabólitos associados às vias do ciclo do ácido tricarboxílico (TCA) em usuários de e-cig versus fumantes de cigarro, como D-glicose, (2R,3S)-2,3-dimetilmalato, (R)-2-hidroxiglutarato, O-fosfoetanolamina, malation, D- treo -isocitrato, ácido málico e ácido 4-acetamidobutanóico. Metabólitos de esfingolipídios significativamente regulados pelo tabagismo, como D-esfingosina, ceramida, N-(octadecanoil)-esfing-4-enina, N-(9Z-octadecenoil)-esfing-4-enina e N-[(13Z) -docosenoil]-esfingosina, versus e-cig vaping. No geral, o e-cig vaping desregulou os metabólitos relacionados ao ciclo do TCA, enquanto o tabagismo alterou os metabólitos dos esfingolipídeos. Tanto o cigarro eletrônico quanto a fumaça do cigarro aumentaram os metabólitos nicotínicos. Portanto, assinaturas metabólicas específicas alteradas por e-cig vaping e tabagismo podem servir como potenciais biomarcadores sistêmicos para a patogênese precoce de doenças cardiopulmonares(151).

Os participantes deste estudo forneceram informações, incluindo idade, sexo, gênero e etnia. Informações detalhadas sobre tabagismo, e-cig vaping e controle de saúde nos permitiram categorizar os grupos de condições conforme descrito anteriormente. Em resumo, estabelecemos os seguintes critérios para triagem de potenciais participantes em diferentes categorias: (1) idades entre 21 e 65 anos; (2) indivíduos de controle saudáveis são definidos como nunca tendo usado produtos de tabaco (fumaça de cigarro, fumaça de narguilé e charuto) ou qualquer produto de cigarro eletrônico; (3) usuários de e-cig definidos como nunca tendo usado nenhum produto de tabaco; (4) não há histórico de doenças crônicas em nenhum de nossos participantes; (5) não há infecções respiratórias atuais ou quaisquer drogas anti-inflamatórias/corticosteroides em uso em nenhum de nossos indivíduos; (6) participantes do sexo feminino não estão amamentando ou grávidas no momento(151).

Em conclusão, vários metabólitos desregulados foram identificados em usuários de e-cig e fumantes de cigarro em comparação com controles/não fumantes saudáveis. Metabólitos desregulados de usuários de e-cig e fumantes de cigarro foram correlacionados com a degradação da nicotina. Metabólitos desregulados

Parecer USP- OS 01/2022-PARTE II GGTAB (Toxicidade) (2782239) SEI 25351.911221/2019-74 / pg. 3729

relacionados ao ciclo do TCA foram encontrados apenas em usuários de e-cig e metabólitos de esfingolipídios alterados foram mostrados apenas em fumantes de cigarro; metabólitos desregulados específicos identificados em diferentes grupos servem como novos biomarcadores para vaping e tabagismo associados a doenças metabólicas. Outras medições bioquímicas de metabólitos alterados são necessárias para confirmar nossos achados em uma coorte maior(151).

Os rendimentos de nicotina do tipo cigarro combustível podem ser obtidos por várias combinações de concentração de líquido de cigarro eletrônico e potência do dispositivo. Se os regulamentos limitarem a concentração de nicotina nos líquidos dos cigarros eletrônicos, os usuários podem compensar adotando dispositivos de maior potência e sendo expostos a maiores emissões de compostos carbonílicos tóxicos e cancerígenos. Regulamentar um fator de cada vez pode ter efeitos indesejados na saúde e destaca a necessidade de considerar vários fatores e resultados simultaneamente ao projetar regulamentações(152).

Algumas jurisdições instituíram limites para a concentração de nicotina líquida do cigarro eletrônico (ECIG), em um esforço para controlar o teor de nicotina do ECIG, e outras estão considerando seguir o exemplo. Como o rendimento de nicotina ECIG é proporcional ao produto da concentração de nicotina líquida (miligrama por mililitro) e a potência do dispositivo (watts), os regulamentos que limitam a concentração de nicotina líquida podem levar os usuários a adotar dispositivos de maior potência para obter um rendimento de nicotina desejado. Neste estudo, investigamos, sob vários limites regulatórios hipotéticos na concentração de nicotina líquida ECIG, um cenário em que um usuário de um dispositivo ECIG comum (SMOK TF-N2) busca obter em 15 tragadas as emissões de nicotina equivalentes a um cigarro combustível (ou seja, 1,8 mg). Medimos os rendimentos totais de aerossol e composto carbonílico (CC) em 15 puffs em função da potência (15–80 W), enquanto todo o resto foi mantido constante. A concentração estimada de nicotina necessária para atingir o rendimento de nicotina do tipo cigarro combustível em cada nível de potência foi então calculada com base no consumo de líquido medido(152).

Parecer USP- OS 01/2022-PARTE II GGTAB (Toxicidade) (2782239) SEI 25351.911221/2019-74 / pg. 3730

Descobrimos que para um rendimento constante de nicotina de 1,8 mg, a redução da concentração de nicotina líquida resultou em maior quantidade de líquido aerossolizado ($p<0,01$) e maiores emissões de CC ($p<0,05$). Assim, se os usuários buscam um determinado rendimento de nicotina, os limites regulatórios na concentração de nicotina podem ter a consequência não intencional de aumentar a exposição a aerossóis e tóxicos respiratórios. Este resultado demonstra que tentar controlar o rendimento de nicotina do ECIG regulando um fator por vez pode ter efeitos indesejados na saúde e destaca a necessidade de considerar vários fatores e resultados simultaneamente ao projetar regulamentações(152).

Cigarros eletrônicos (e-cigarros) geralmente têm um perfil tóxico mais favorável do que os cigarros convencionais; no entanto, existe informação limitada para mulheres em idade reprodutiva (WRA). Nosso objetivo foi comparar biomarcadores de exposição a substâncias tóxicas, inflamação e estresse oxidativo entre WRA que autorrelatam uso exclusivo de cigarro eletrônico, tabagismo exclusivo ou nunca uso de tabaco (controles). Modelos de regressão linear multivariada foram usados para comparar as médias geométricas de biomarcadores urinários de exposição a tóxicos e seus metabólitos, marcadores séricos de inflamação [proteína C reativa altamente sensível, molécula de adesão intercelular solúvel (sICAM), interleucina 6, fibrinogênio] e uma medida de estresse oxidativo [prostaglandina F2a-8-isoprostano (F2PG2a)] entre WRA da pesquisa de Avaliação Populacional de Tabaco e Saúde. Os usuários de cigarros eletrônicos apresentaram níveis mais altos de chumbo, nitrosaminas específicas do tabaco, metabólitos da nicotina e alguns compostos orgânicos voláteis (VOCs) do que os controles. Com exceção do cádmio e do chumbo, os usuários de cigarros eletrônicos apresentaram níveis mais baixos dos biomarcadores tóxicos urinários analisados em comparação com os fumantes de cigarros. Os fumantes de cigarro tinham níveis mais altos de todos os biomarcadores de exposição a substâncias tóxicas do que os controles. Não houve diferenças significativas nos níveis de marcadores de inflamação e estresse oxidativo entre usuários de cigarro eletrônico e controles. Usuários e controles de cigarros eletrônicos apresentaram níveis mais baixos de sICAM e F2PG2a do que os fumantes de cigarros. WRA que usam cigarros eletrônicos

Parecer USP- OS 01/2022-PARTE II GGTAB (Toxicidade) (2782239) SEI 25351.911221/2019-74 / pg. 3731

apresentaram níveis mais baixos de alguns dos biomarcadores urinários avaliados de exposição a substâncias tóxicas e biomarcadores séricos de inflamação e estresse oxidativo do que aqueles que fumam cigarros, mas chumbo mais alto, metabólitos de nicotina e alguns VOCs do que os controles, o que pode melhorar a saúde riscos(153).

O sabor foi bem estabelecido anteriormente como um fator chave no apelo dos cigarros eletrônicos. Aqui, contribuímos para esse corpo de trabalho mostrando que o gosto agudo não previu maior ingestão de nicotina em indivíduos que vaporizam regularmente, pois parece que eles podem titular sua ingestão de nicotina independentemente do sabor atribuído. Como esperado, descobrimos que mais aspereza/irritação reduz o gosto, enquanto maior doçura aumenta o gosto. Além disso, um sabor apreciado pode tornar os níveis mais altos de nicotina mais toleráveis, adicionando prazer diretamente. Embora diversos sabores de e-líquidos tenham sido justificados como um meio de apoiar a cessação do tabagismo, é evidente que alguns sabores podem aumentar o gosto agudo, mesmo com altos níveis de nicotina; se tais aumentos no gosto agudo se traduzem em maior iniciação de eCig e responsabilidade de abuso é atualmente desconhecido. Uma grande preocupação com a prevalência de sabores desejáveis de eCig é o apelo para indivíduos que, de outra forma, não considerariam o uso de produtos combustíveis contendo nicotina, especialmente se sabores populares atenuarem sensações aversivas, tornando assim a experiência geral do uso de eCig mais agradável em adultos jovens(154).

Homens (n = 39) com idades entre 18 e 45 anos vaporizaram em um ambiente de laboratório controlado após serem randomizados para um dos quatro e-líquidos: 6 mg nicotina/mL cereja, 18 mg/mL cereja, 6 mg/mL chocolate ou 18 mg/mL ml de chocolate. Eles completaram vários questionários e vaporizaram ad libitum por 10 minutos. Após a primeira tragada, os participantes classificaram as sensações (doçura, amargor, frescor, aspereza/irritação) em escalas gerais de magnitude rotuladas (gLMS) e classificaram o gosto geral em uma escala hedônica generalizada. Depois que a sessão de 10 minutos terminou, os participantes fizeram outro conjunto de avaliações. Gostar foi geralmente estável durante a sessão de vaping e gostar variou substancialmente nas quatro

Parecer USP- OS 01/2022-PARTE II GGTAB (Toxicidade) (2782239) SEI 25351.911221/2019-74 / pg. 3732

condições. Em todas as condições, as avaliações sensoriais previram o gosto: aspereza/irritação foi negativamente associada ao gosto pela primeira tragada, enquanto a doçura percebida foi positivamente associada ao gosto pela primeira tragada. Gosto pela primeira tragada associado ao aumento da quantidade de e-líquido vaporizado, mas não à ingestão total de nicotina. Os participantes pareceram regular sua ingestão de nicotina, independentemente da condição atribuída. Os e-líquidos com sabor afetam as classificações de gosto agudo, mas não a ingestão aguda de nicotina. Esses dados sugerem que os indivíduos que vaporizam regularmente podem regular sua ingestão de nicotina, independentemente do sabor e, ao contrário das expectativas, o gosto agudo não previu a ingestão total de nicotina. No entanto, sabores mais apreciados podem potencialmente tornar os níveis mais altos de nicotina mais toleráveis, adicionando sensações agradáveis diretamente, em vez de mascarar a percepção que reduz as sensações aversivas[154].

Este estudo investiga os efeitos prejudiciais da exposição gestacional de cigarro eletrônico e uma dieta rica em gordura (HFD) em corações neonatais. Camundongos prenhes acasalados foram alimentados com HFD e expostos a solução salina ou aerossol de cigarro eletrônico com 2,4% de nicotina desde o dia embrionário 4 (E4) até E20. Demonstramos que a exposição in utero de cigarros eletrônicos e HFD de E4 a E20 desencadeia a apoptose de cardiomiócitos (CM) na prole no dia pós-natal1 (PND1), PND3 e PND14. A indução de apoptose CM após a exposição gestacional de cigarros eletrônicos e HFD foi associada à inativação da proteína quinase ativada por AMP (AMPK), aumento do estresse oxidativo cardíaco associado à perturbação da relação cardíaca BAX/BCL-2 e ativação da caspase 3 no PND 14 A microscopia eletrônica revelou ainda que os ventrículos esquerdos de filhotes no PND14 após a exposição ao cigarro eletrônico exibiram núcleos apoptóticos, membranas nucleares convolutas, desarranjo miofibrilar e mitocôndrias aumentadas ocasionalmente mostrando sinais de cristólise , indicativos de cardiomiopatia e disfunção cardíaca. Nossos resultados mostram efeitos adversos profundos da exposição pré-natal de cigarro eletrônico mais HFD em corações neonatais que podem levar a consequências cardíacas adversas a longo prazo no adulto[155].

Parecer USP- OS 01/2022-PARTE II GGTAB (Toxicidade) (2782239) SEI 25351.911221/2019-74 / pg. 3733

Nossas descobertas contradizem a crença popular de que os cigarros eletrônicos são seguros e destacam os múltiplos efeitos prejudiciais da exposição gestacional de cigarros eletrônicos e HFD nos corações fetais. Concluímos que 1) a exposição in utero de nicotina em cigarros eletrônicos mais HFD desencadeia apoptose fetal CM e causa anormalidades ultraestruturais ventriculares indicativas de cardiomiopatia em corações neonatais e 2) os efeitos prejudiciais da exposição gestacional de cigarro eletrônico e HFD na apoptose CM são associado a uma inativação de AMPK, aumento do estresse oxidativo cardíaco associado à perturbação da relação cardíaca BAX/BCL-2 e ativação da caspase 3. Supomos que a exposição pré-natal de cigarro eletrônico mais HFD provavelmente seja uma combinação muito tóxica em bebês que pode até levar a consequências cardíacas adversas a longo prazo no adulto(155).

Um subconjunto de uma amostra probabilística de adultos dos EUA das Ondas 1 e 2 do Estudo de Avaliação Populacional de Tabaco e Saúde foi selecionado para análise de bioespécimes (n = 4.614). Os indivíduos foram divididos em três grupos mutuamente exclusivos no início do estudo: não usuários (n = 2.849), usuários exclusivos de cigarro eletrônico (n = 222) e poliusuários de cigarro eletrônico/tabaco (n = 1.543). As concentrações médias geométricas de biomarcadores de linha de base de cinco classes de constituintes nocivos e potencialmente nocivos foram relatadas. Regressões lineares multivariadas foram conduzidas para examinar a relação entre os biomarcadores basais e os sintomas respiratórios subseqüentes entre os grupos de usuários. Usuários exclusivos de cigarro eletrônico na linha de base (33,6 % [intervalo de confiança, CI: 26,7% a 41,4%]) e usuários de poli cigarro eletrônico/tabaco (50,8% [IC: 47,4% a 54,2%]) tiveram maior prevalência de sintomas respiratórios subsequentes do que não usuários (21,7% [19,2% a 24,4%]). Em comparação com os não usuários, os usuários de poli cigarro eletrônico/tabaco apresentaram concentrações mais altas em biomarcadores clinicamente relevantes na linha de base do que os usuários exclusivos de cigarro eletrônico. Entre os usuários de polie-cigarro/tabaco, os metabólitos basais da nicotina (TNE2, cotinina), nitrosamina específica do tabaco (NNAL), PAH (1-NAP, 3-FLU) e compostos orgânicos voláteis (N-Acetil-S-(2 -carboxietil)-l-cisteína, N-acetil-S-(2-cianoetil)-l-cisteína) foram significativamente maiores entre aqueles que relataram sintomas

Parecer USP- OS 01/2022-PARTE II GGTAB (Toxicidade) (2782239) SEI 25351.911221/2019-74 / pg. 3734

respiratórios subsequentes do que aqueles que não relataram. Entre os usuários exclusivos de cigarro eletrônico, o NNAL basal foi significativamente maior entre aqueles que relataram sintomas respiratórios subsequentes do que aqueles que não relataram. Em indivíduos com sintomas respiratórios subsequentes, o NNAL foi 2,5 vezes maior em usuários exclusivos de cigarro eletrônico (10,7 [6,5 a 17,5]) e 63,4 vezes maior em usuários de poli cigarro eletrônico/tabaco (199,6 [176,7 a 225,4]) do que em não usuários (3,1 [2,4 a 3,9]). O uso de cigarros eletrônicos está associado a concentrações mais altas de tóxicos conhecidos relacionados ao tabaco e riscos de sintomas respiratórios subsequentes do que os não usuários. Os usuários de cigarros eletrônicos/tabaco poli apresentam maior risco do que os usuários exclusivos de cigarros eletrônicos. Este estudo longitudinal identificou associações positivas entre biomarcadores urinários basais de exposição a substâncias tóxicas relacionadas ao tabaco e riscos aumentados de sintomas respiratórios subsequentes em vários grupos de usuários de cigarros eletrônicos. O uso de cigarros eletrônicos está associado ao aumento da exposição a substâncias tóxicas conhecidas relacionadas ao tabaco, e certas exposições a substâncias tóxicas aumentam o risco de sintomas respiratórios(156).

Avaliar a microcirculação retiniana em fumantes de cigarro eletrônico (e-cigarro) usando angiografia por tomografia de coerência óptica (OCTA). Medições de OCTA foram realizadas nos olhos esquerdos de 21 fumantes de cigarros eletrônicos e 21 controles saudáveis. As densidades dos vasos foveal superficial e profundo, perifoveal e parafoveal, retina externa e área de fluxo coriocapilar, zona avascular foveal (FAZ) e espessura macular central foram avaliadas em ambos os grupos. A área FAZ foi maior em fumantes de cigarro eletrônico do que no grupo controle, e a diferença foi estatisticamente significativa (p = 0,003). As densidades vasculares fóvea superficial, total superficial, fóvea profunda e total profunda foram significativamente menores no grupo de cigarro eletrônico em comparação com o grupo controle (p = 0,011, p = 0,012, p = 0,022 e p = 0,041, respectivamente). A espessura macular central foi menor nos fumantes de cigarro eletrônico, mas a diferença não foi estatisticamente significativa (p = 0,678). Fumar cigarros eletrônicos causa aumento da área FAZ e diminui as densidades vasculares(157).

Parecer USP- OS 01/2022-PARTE II GGTAB (Toxicidade) (2782239) SEI 25351.911221/2019-74 / pg. 3735

Este estudo fornece informações importantes sobre comportamentos de usuários diários exclusivos de cigarros eletrônicos. A maioria dos usuários diários de cigarros eletrônicos eram do sexo masculino, brancos, ex-fumantes, possuíam uma média de 2 dispositivos de sistema aberto e vaporizavam uma média de 365 tragadas/dia ao longo do dia. Os homens eram mais propensos a vaporizar em uma voltagem mais alta do que as mulheres. Homens e usuários com menor escolaridade consumiram mais e-líquido/semana do que seus respectivos pares, sugerindo maior exposição a compostos tóxicos. As mulheres expressaram menos desejo de reduzir os níveis de nicotina em seus e-líquidos em comparação aos homens. Com uso diário e sem intenção de parar de fumar, os usuários de cigarro eletrônico podem estar em risco de efeitos à saúde a longo prazo devido à exposição a subprodutos de cigarros eletrônicos. Pesquisas futuras, em particular pesquisas nacionais, devem documentar as práticas dos usuários diários de cigarros eletrônicos, particularmente relacionadas à bobina, potência e nicotina usada no e-líquido, pois os níveis de compostos orgânicos e inorgânicos com efeitos toxicológicos conhecidos na saúde são dependentes desses parâmetros. Dada a heterogeneidade dos cigarros eletrônicos no mercado e a capacidade dos usuários de modificar as características do dispositivo, os estudos de pesquisa que analisam os constituintes do cigarro eletrônico e os efeitos na saúde devem incluir uma caracterização abrangente dos comportamentos de uso do cigarro eletrônico e das características do dispositivo[158].

Comparar o potencial de redução de danos do cigarro eletrônico NSPS versus cigarros combustíveis. Este ensaio clínico randomizado não cego comparou 6 semanas de uso de cigarros eletrônicos versus cigarros como de costume de 2018 a 2019 entre fumantes nas áreas de San Diego, Califórnia e Kansas City, Missouri. Os participantes incluíram fumantes de cigarros combustíveis adultos afro-americanos e latinos que fumaram pelo menos 5 cigarros/dia em pelo menos 25 dos últimos 30 dias por pelo menos 6 meses e estavam interessados em mudar para cigarros eletrônicos. Os dados foram analisados a partir de 6 semanas de uso de cigarros eletrônicos em uma variedade de sabores (5% de nicotina), juntamente com breve educação, treinamento e planejamento de

Parecer USP- OS 01/2022-PARTE II GGTAB (Toxicidade) (2782239) SEI 25351.911221/2019-74 / pg. 3736

ações para mudar completamente para cigarros eletrônicos de cigarros combustíveis. O grupo de controle fumava cigarros inflamáveis como de costume. O desfecho primário foi a redução na concentração urinária de 4-(metilnitrosamino)-1-(3-piridil)-1-butanol (NNAL) na semana 6. Os desfechos secundários foram alteração na cotinina urinária, monóxido de carbono expirado (CO), sintomas respiratórios, função pulmonar, pressão arterial, consumo de cigarros combustíveis nos últimos 7 dias e taxas de troca (somente grupo de cigarro eletrônico) nas semanas 2 e 6[159].

Este estudo incluiu 186 participantes, incluindo 92 participantes afro-americanos e 94 participantes latinos. A média (DP) de idade foi de 43,3 (12,5) anos, sendo 75 (40,3%) mulheres. Os participantes fumaram uma média (DP) de 12,1 (7,2) cigarros/dia em 6,8 (0,6) dias/ semana no início do estudo. Um total de 125 participantes foram randomizados para o grupo de cigarro eletrônico e 61 foram randomizados para o grupo de controle[159].

No início do estudo, a mediana (faixa interquartil) do NNAL foi de 124 (45-197) pg/mL no grupo de cigarro eletrônico e 88 (58-197) pg/mL no grupo de controle. Na semana 6, o grupo do cigarro eletrônico teve reduções significativamente maiores no NNAL (risco relativo [RR], 0,36 [IC 95%, 0,23-0,54]; P < 0,001), CO (RR, 0,53 [IC 95%, 0,42 -0,68]; P < 0,001), sintomas respiratórios (RR, 0,63 [95% CI, 0,47-0,85]; P = 0,002) e número de cigarros fumados nos últimos 7 dias entre os que ainda fumam (RR, 0,30 [IC 95%, 0,20-0,43]; P < 0,001) do que o grupo controle e mantiveram seus níveis de cotinina (RR, 0,80 [IC 95%, 0,58-1,10]; P = 0,17). A função pulmonar e a pressão arterial diastólica e sistólica permaneceram inalteradas e não diferiram entre os grupos. Para os participantes randomizados para receber cigarros eletrônicos, 32 participantes (28,1%) estavam usando exclusivamente cigarros eletrônicos na semana 6, enquanto 66 participantes (57,9%) faziam uso duplo e 16 participantes (14%) retomaram o uso exclusivo de cigarros[159].

Este ensaio clínico randomizado descobriu que o uso de cigarros eletrônicos NSPS para substituir os cigarros levou a uma redução significativa em um carcinógeno pulmonar primário, NNAL, para fumantes afro-americanos e latinos.

Parecer USP- OS 01/2022-PARTE II GGTAB (Toxicidade) (2782239) SEI 25351.911221/2019-74 / pg. 3737

Houve também reduções significativas nos cigarros fumados por dia, CO e sintomas respiratórios e nenhum aumento na exposição à nicotina. Além disso, cerca de um quarto dos participantes randomizados para cigarros eletrônicos foram capazes de interromper totalmente o uso de cigarros combustíveis na semana 6. A redução de cigarros e biomarcadores de exposição neste estudo sugere o potencial dos cigarros eletrônicos NSPS como uma estratégia de redução de danos para os membros dos 2 maiores grupos minoritários nos EUA que enfrentam disparidades de saúde significativas[159].

O uso de cigarros eletrônicos está aumentando, apesar de vários relatórios ligando os cigarros eletrônicos a resultados adversos à saúde. Estudos recentes sugeriram que alterações na sinalização lipídica podem ser um mecanismo pelo qual os cigarros eletrônicos contribuem para a função pulmonar. O acetato de vitamina E, por exemplo, é uma forma sintética de vitamina E transportada por meio de lipídios, associada a lesões pulmonares associadas ao cigarro eletrônico. Os lipídios são absolutamente críticos para a fisiologia pulmonar normal e as perturbações em várias vias lipídicas têm sido associadas a doenças respiratórias. É concebível que o uso de cigarro eletrônico, mesmo em coortes aparentemente saudáveis, esteja associado a alterações nas vias lipídicas? [160].

Para investigar alterações quantitativas no lipidoma plasmáticos associadas ao uso de cigarro eletrônico em pessoas saudáveis, obtivemos amostras de plasma de 119 participantes masculinos e femininos que eram: (1) fumantes crônicos de cigarro (TC) (> 12 meses de uso autorrelatado de CT), (2) usuários crônicos de cigarro eletrônico (CE) (> 12 meses de uso autorrelatado de CE) ou (3) não usuários. Medimos espécies lipídicas quantitativas em diferentes subclasses lipídicas de amostras de plasma usando o Sciex Lipidizador[160].

Descobrimos que homens e mulheres usuários de tabaco e cigarro eletrônico tinham assinaturas lipidômicas distintas em várias espécies lipídicas, embora a grande maioria dos lipídios permanecesse inalterada quando comparada a não usuários. Curiosamente, descobrimos que mulheres, mas não homens, usuários de cigarro eletrônico tinham níveis mais baixos de plasmalogênios, glicerofosfolipídios críticos secretados pelos alvéolos e necessários para a

Parecer USP- OS 01/2022-PARTE II GGTAB (Toxicidade) (2782239) SEI 25351.911221/2019-74 / pg. 3738

função normal do surfactante. Em resumo, nosso estudo não revela mudanças marcantes associadas ao uso de cigarro eletrônico, mas observamos mudanças específicas do sexo em lipídios conhecidos por serem críticos para a função pulmonar(160).

O presente estudo demonstra que a exposição aguda ao e-cig induz estresse oxidativo nos pulmões sem alterações perceptíveis na estrutura pulmonar ou na resposta inflamatória pulmonar. Um ensaio de proteômica redox elucidou as alterações específicas do local na oxidação de tiol de proteína induzida pela exposição aguda ao e-cig. A análise estatística revelou que os níveis de oxidação de 350 peptídeos contendo cisteína foram significativamente alterados pela exposição ao e-cig, induzindo perturbações no controle de qualidade da proteína, adesão celular, sistema imunológico e homeostase redox. Nosso estudo destaca o importante papel do controle redox na resposta pulmonar à exposição ao e-cig e também demonstra a utilidade da proteômica redox como uma ferramenta para elucidar os mecanismos moleculares subjacentes a essa resposta(161).

Estudos recentes sugerem que os aerossóis de e-cig provocam estresse oxidativo; no entanto, os detalhes dos mecanismos moleculares subjacentes permanecem obscuros. Aqui, usamos um ensaio de proteômica redox de oxidação total de tiol para identificar assinaturas de modificações de tiol de proteína específicas do local em pulmões de ratos Sprague-Dawley após exposições *in vivo* a aerossóis de e-cig. A avaliação histológica de pulmões de ratos expostos agudamente a aerossóis de e-cig revelou perturbações leves na estrutura pulmonar. A análise do fluido do lavado broncoalveolar (BAL) não demonstrou alteração significativa na contagem ou no diferencial de células. Por outro lado, a glutationa pulmonar total diminuiu significativamente em ratos expostos ao aerossol de e-cig em comparação com os controles de ar. A proteômica redox quantificou os níveis de oxidação total para 6.682 sítios de cisteína representando 2.865 proteínas. A oxidação do tiol da proteína e as alterações pela exposição ao e-cig induziram perturbações no controle da qualidade da proteína, respostas inflamatórias e homeostase redox. As perturbações do controle de qualidade proteica foram confirmadas com a

Parecer USP- OS 01/2022-PARTE II GGTAB (Toxicidade) (2782239) SEI 25351.911221/2019-74 / pg. 3739

semiquantificação da poliubiquitinação pulmonar total e da atividade do proteassoma 20S. Nosso estudo destaca a importância do controle redox na resposta pulmonar à exposição ao e-cig e a utilidade da proteômica redox baseada em tiol como uma ferramenta para elucidar os mecanismos moleculares subjacentes a essa resposta [161].

SÍNTESE DA EVIDÊNCIA

1. Qual a toxicidade das substâncias contidas nos refis líquidos e de tabaco aquecido, utilizados nos Dispositivos Eletrônicos para Fumar (DEF)?

A toxicidade nos refis e no tabaco aquecido está presente envolvendo as seguintes substâncias e derivados: solventes, propilenoglicol, glicerol e E-líquidos. Qualidade da evidência: baixa. **INALTERADA**

2. Qual a toxicidade das substâncias emitidas por estes diversos refis?

Entre os aspectos que envolvem a toxicidade pelos aerossóis de DEFs estão: os aldeídos, hidrocarbonetos aromáticos policíclicos (PAHs), metais, nitrosaminas específicas do tabaco (TSNAs) e compostos orgânicos voláteis (VOCs)], o pH, o tamanho das partículas, espécies que reagem ao oxigênio (ROS), dano ao DNA e alterações epigenéticas. Além disso, os mesmos componentes dos refis (solventes, nicotina ou aromatizantes) também geram substâncias tóxicas nos aerossóis. Qualidade da evidência: baixa. **INALTERADA**

3. Qual a toxicidade da nicotina, especialmente das novas formas (sais de nicotina), utilizadas nos DEFs?

A toxicidade da nicotina presente nos DEFs depende da concentração de nicotina nas emissões do cigarro eletrônico, e características dos DEFs que permitem alterar a concentração de nicotina disponível no aerossol também afetam a atitude abusiva frente aos cigarros eletrônicos. O sal de nicotina garante a entrega de altas doses de nicotina em uma forma de pH baixo, que é menos agressiva em comparação com a nicotina de pH mais alto encontrada na maioria das outras marcas de cigarros eletrônicos, apoiando

Parecer USP- OS 01/2022-PARTE II GGTAB (Toxicidade) (2782239) SEI 25351.911221/2019-74 / pg. 3740

assim uma inalação mais profunda pelos consumidores, e consequente potencialização dos efeitos tóxicos. Qualidade da evidência: baixa. **INALTERADA**

4. Qual a toxicidade das substâncias ou plantas ilícitas, que podem ser utilizadas por meio dos DEF?

A principal substância ilícita utilizada é o Tetraidrocanabinol (THC) e o Canabidiol (CBD), associados usualmente aos terpenos e vitamina E, que entre outras ações tóxicas produzem injúria pulmonar. Qualidade da evidência: baixa. **INALTERADA**

5. É possível afirmar que o consumo destes produtos é seguro do ponto de vista toxicológico?

Há evidências da presença de toxicidade (in vitro, in vivo, em animais e em humanos) com o uso de DEFs, seja identificando elementos tóxicos em sua composição, ou na emissão do aerossol, como carbonilas, compostos orgânicos voláteis (VOCs), metais, hidrocarbonetos aromáticos policíclicos (PAHs), nitrosaminas específicas do tabaco (TSNAs), sabores, solventes, e outros. E a presença dessas diversas substâncias, sabidamente tóxicas à saúde, em um conteúdo aspirado ou em seus constituintes, por si só caracterizariam a ausência de segurança desses dispositivos. Qualidade da evidência: baixa. **INALTERADA**

6. Estes produtos, à luz do conhecimento atual, poderiam substituir os produtos de tabaco convencionais, sem oferecer riscos adicionais, do ponto de vista toxicológico, aos usuários de tabaco?

Se os DEFs estivessem restritos aos modelos de primeira geração, a razão benefício/risco provavelmente seria positiva. Mas as inovações e os atrativos dos DEFs de última geração, abertos à customização, também inovaram em riscos toxicológicos que não havia nos cigarros convencionais, tornando a razão benefício/risco negativa; A razão benefício/risco é ainda mais negativa com o uso dos DEFs de última geração devido à dependência que migra dos cigarros convencionais para os cigarros eletrônicos e/ou dispositivos de vaporização, seja pela possibilidade de aumento no uso da nicotina, ou pela presença de sabores que aumentam o prazer, ou pela mesma possibilidade do uso da Cannabis e

Parecer USP- OS 01/2022-PARTE II GGTAB (Toxicidade) (2782239) SEI 25351.911221/2019-74 / pg. 3741

outras drogas em suas várias formas de apresentação, que naturalmente aumentam a toxicidade. Qualidade da evidência: baixa. **INALTERADA**

REFERÊNCIAS

1 Wang G, Liu W, Song W. Toxicity assessment of electronic cigarettes. Inhal Toxicol. 2019 Jun;31(7):259-273. doi: 10.1080/08958378.2019.1671558. Epub 2019 Sep 26. PMID: 31556766.

2 Ward AM, Yaman R, Ebbert JO. Electronic nicotine delivery system design and aerosol toxicants: A systematic review. PLoS One. 2020 Jun 4;15(6): e0234189. doi: 10.1371/journal.pone.0234189. PMID: 32497139.

3 Public Health Consequences of E-Cigarettes. National Academies of Sciences, Engineering, and Medicine 2018. Washington, DC: The National Academies Press. Disponível em URL: https://doi.org/10.17226/24952.

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 (EMEA). 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 Departament of Health. Disponível em URL: https://www.health.gov.au.

Parecer USP- OS 01/2022-PARTE II GGTAB (Toxicidade) (2782239) SEI 25351.911221/2019-74 / pg. 3742

10 Public Health England. Disponível em URL: https://www.gov.uk/government/organisations/public-health-england.

11 National Health System (NHS) UK. Disponível em URL: https://www.nhs.uk.

12 AMSTAR tool. Disponível em URL: https://amstar.ca/Amstar-2.php.

13 Risk of bias tools. Disponível em URL: https://www.riskofbias.info.

14 Joanna Briggs critical appraisal tools. Disponível em URL: https://joannabriggs.org/critical-appraisal-tools.

15 GRADEpro GDT: GRADEpro Guideline Development Tool [Software]. McMaster University, 2020 (developed by Evidence Prime, Inc.). Available from gradepro.org.

16 Gray N, Halstead M, Valentin-Blasini L, Watson C, Pappas RS. Toxic Metals in Liquid and Aerosol from Pod-Type Electronic Cigarettes. J Anal Toxicol. 2022 Feb 14;46(1):69-75. doi: 10.1093/jat/bkaa185. PMID: 33270129; PMCID: PMC9531718.

17 Ruggiero JL, Voller LM, Shaik JA, Hylwa S. Formaldehyde in Electronic Cigarette Liquid (Aerosolized Liquid). Dermatitis. 2022 Sep-Oct 01;33(5):332-336. doi: 10.1097/DER.0000000000000771. Epub 2022 Jun 11. PMID: 34115663.

18 Barhdadi S, Mertens B, Van Bossuyt M, Van De Maele J, Anthonissen R, Canfyn M, et al. Identification of flavouring substances of genotoxic concern present in e-cigarette refills. Food Chem Toxicol. 2021 Jan;147:111864. doi: 10.1016/j.fct.2020.111864. Epub 2020 Nov 18. PMID: 33217530.

19 Wei B, O'Connor RJ, Goniewicz ML, Hyland A. Emerging Chemicals of Health Concern in Electronic Nicotine Delivery Systems. Chem Res Toxicol. 2020 Oct

Parecer USP- OS 01/2022-PARTE II GGTAB (Toxicidade) (2782239) SEI 25351.911221/2019-74 / pg. 3743

19;33(10):2637-2646. doi: 10.1021/acs.chemrestox.0c00281. Epub 2020 Sep 17. PMID: 32880169; PMCID: PMC7582622.

20 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.

21 E-cigarette use among youth and young adults: a report of the Surgeon General. United States. Public Health Service. Office of the Surgeon General, issuing body. | National Center for Chronic Disease Prevention and Health Promotion (U.S.). Office on Smoking and Health, issuing body. Description: Atlanta, GA: U.S. Department of Health and Human Services, Centers for Disease Control and Prevention, National Center for Chronic Disease Prevention and Health Promotion, Office on Smoking and Health, 2016. | Includes bibliographical references.

22 Talih S, Salman R, Soule E, El-Hage R, Karam E, Karaoghlanian N, et al. Electrical features, liquid composition and toxicant emissions from 'pod-mod'-like disposable electronic cigarettes. Tob Control. 2022 Sep;31(5):667-670. doi: 10.1136/tobaccocontrol-2020-056362. Epub 2021 May 12. PMID: 33980722; PMCID: PMC8586044.

23 Kovach AL, Carter RR, Thornburg JW, Wiethe R, Fennell TR, Wiley JL. Thermal Degradants Identified from the Vaping of Vitamin E Acetate. J Anal Toxicol. 2022 Aug 13;46(7):750-756. doi: 10.1093/jat/bkab109. PMID: 34666345; PMCID: PMC9375236.

24 Orzabal MR, Naik VD, Lee J, Hillhouse AE, Brashear WA, Threadgill DW, et al. Impact of E-cig aerosol vaping on fetal and neonatal respiratory development and function. Transl Res. 2022 Aug; 246:102-114. doi: 10.1016/j.trsl.2022.03.009. Epub 2022 Mar 26. PMID: 35351623; PMCID: PMC9197928.

Parecer USP- OS 01/2022-PARTE II GGTAB (Toxicidade) (2782239) SEI 25351.911221/2019-74 / pg. 3744

25 Getiye Y, Peterson MR, Phillips BD, Carrillo D, Bisha B, He G. E-cigarette exposure with or without heating the e-liquid induces differential remodeling in the lungs and right heart of mice. J Mol Cell Cardiol. 2022 Jul; 168:83-95. doi: 10.1016/j.yjmcc.2022.04.014. Epub 2022 Apr 27. PMID: 35489388.

26 Rao P, Han DD, Tan K, Mohammadi L, Derakhshandeh R, Navabzadeh M, et al. Comparable Impairment of Vascular Endothelial Function by a Wide Range of Electronic Nicotine Delivery Devices. Nicotine Tob Res. 2022 Jun 15;24(7):1055-1062. doi: 10.1093/ntr/ntac019. PMID: 35100430; PMCID: PMC9199952.

27 Been T, Traboulsi H, Paoli S, Alakhtar B, Mann KK, Eidelman DH, et al. Differential impact of JUUL flavors on pulmonary immune modulation and oxidative stress responses in male and female mice. Arch Toxicol. 2022 Jun;96(6):1783-1798. doi: 10.1007/s00204-022-03269-3. Epub 2022 Mar 7. PMID: 35254488.

28 van Bavel N, Lai P, Loebenberg R, Prenner EJ. Vaping additives negatively impact the stability and lateral film organization of lung surfactant model systems. Nanomedicine (Lond). 2022 May;17(12):827-843. doi: 10.2217/nnm-2021-0398. Epub 2022 Apr 19. PMID: 35437998.

29 Moshensky A, Brand CS, Alhaddad H, Shin J, Masso-Silva JA, Advani I, et al. Effects of mango and mint pod-based e-cigarette aerosol inhalation on inflammatory states of the brain, lung, heart, and colon in mice. Elife. 2022 Apr 12;11:e67621. doi: 10.7554/eLife.67621. PMID: 35411847; PMCID: PMC9005188.

30 Chen T, Wu M, Dong Y, Kong B, Cai Y, Hei C, et al. Effect of e-cigarette refill liquid on follicular development and estrogen secretion in rats. Tob Induc Dis. 2022 Apr 8;20:36. doi: 10.18332/tid/146958. PMID: 35529323; PMCID: PMC8988604.

31 Rayner RE, Makena P, Liu G, Prasad GL, Cormet-Boyaka E. Differential gene expression of 3D primary human airway cultures exposed to cigarette smoke and

Parecer USP- OS 01/2022-PARTE II GGTAB (Toxicidade) (2782239) SEI 25351.911221/2019-74 / pg. 3745

electronic nicotine delivery system (ENDS) preparations. BMC Med Genomics. 2022 Apr 3;15(1):76. doi: 10.1186/s12920-022-01215-x. PMID: 35369880; PMCID: PMC8978419.

32 Cahill KM, Gartia MR, Sahu S, Bergeron SR, Heffernan LM, Paulsen DB, et al. In utero exposure to electronic-cigarette aerosols decreases lung fibrillar collagen content, increases Newtonian resistance and induces sex-specific molecular signatures in neonatal mice. Toxicol Res. 2021 Sep6;38(2):205-224. doi: 10.1007/s43188-021-00103-3. PMID: 35415078; PMCID: PMC8960495.

33 El-Mahdy MA, Ewees MG, Eid MS, Mahgoup EM, Khaleel SA, Zweier JL. Electronic cigarette exposure causes vascular endothelial dysfunction due to NADPH oxidase activation and eNOS uncoupling. Am J Physiol Heart Circ Physiol. 2022 Apr 1;322(4):H549-H567. doi: 10.1152/ajpheart.00460.2021. Epub 2022 Jan 28. PMID: 35089811; PMCID: PMC8917923.

34 Narimani M, Adams J, da Silva G. Toxic Chemical Formation during Vaping of Ethyl Ester Flavor Additives: A Chemical Kinetic Modeling Study. Chem Res Toxicol. 2022 Mar 21;35(3):522-528. doi: 10.1021/acs.chemrestox.1c00437. Epub 2022 Mar 8. PMID: 35258279.

35 Flores RJ, Alshbool FZ, Giner P, O'Dell LE, Mendez IA. Exposure to Nicotine Vapor Produced by an Electronic Nicotine Delivery System Causes Short-Term Increases in Impulsive Choice in Adult Male Rats. Nicotine Tob Res. 2022 Feb 14;24(3):358-365. doi: 10.1093/ntr/ntab141. PMID: 34232312; PMCID: PMC8842403.

36 Platel A, Dusautoir R, Kervoaze G, Dourdin G, Gateau E, Talahari S, et al. Comparison of the in vivo genotoxicity of electronic and conventional cigarettes aerosols after subacute, subchronic and chronic exposures. J Hazard Mater. 2022 Feb 5;423(Pt B):127246. doi: 10.1016/j.jhazmat.2021.127246. Epub 2021 Sep 20. PMID: 34844363.

Parecer USP- OS 01/2022-PARTE II GGTAB (Toxicidade) (2782239) SEI 25351.911221/2019-74 / pg. 3746

37 Chen JY, Canchola A, Lin YH. Carbonyl Composition and Electrophilicity in Vaping Emissions of Flavored and Unflavored E-Liquids. Toxics. 2021 Dec 9;9(12):345. doi: 10.3390/toxics9120345. PMID: 34941780; PMCID: PMC8705255.

38 Abaricia JO, Whitehead AJ, Kandalam S, Shah AH, Hotchkiss KM, Morandini L, et al. E-cigarette Aerosol Mixtures Inhibit Biomaterial-Induced Osseointegrative Cell Phenotypes. Materialia (Oxf). 2021 Dec;20:101241. doi: 10.1016/j.mtla.2021.101241. Epub 2021 Oct 8. PMID: 34778733; PMCID: PMC8589285.

39 Chen H, Li G, Chan YL, Zhang HE, Gorrell MD, Pollock CA, et al. Differential Effects of 'Vaping' on Lipid and Glucose Profiles and Liver Metabolic Markers in Obese Versus Non-obese Mice. Front Physiol. 2021 Nov 4;12:755124. doi: 10.3389/fphys.2021.755124. PMID: 34803738; PMCID: PMC8599937.

40 Al-Sawalha NA, Bdeir R, Sohaib A, Saad M, Inghaimesh T, Khabour OF, et al. Effect of E-cigarettes aerosol exposure during lactation in rats: Hormonal and biochemical aspects. Environ Toxicol Pharmacol. 2021 Nov;88:103759. doi: 10.1016/j.etap.2021.103759. Epub 2021 Oct 23. PMID: 34695539; PMCID: PMC8957699.

41 Re DB, Hilpert M, Saglimbeni B, Strait M, Ilievski V, Coady M, et al. Exposure to e-cigarette aerosol over two month induces accumulation of neurotoxic metals and alteration of essential metals in mouse brain. Environ Res. 2021 Nov; 202:111557. doi: 10.1016/j.envres.2021.111557. Epub 2021 Jul 8. PMID: 34245728; PMCID: PMC8578258.

42 Jaleel Z, Blasberg E, Troiano C, Montanaro P, Mazzilli S, Gertje HP, et al. Association of vaping with decreased vascular endothelial growth factor expression and decreased microvessel density in cutaneous wound healing tissue in rats. Wound Repair Regen. 2021 Nov;29(6):1024-1034. doi: 10.1111/wrr.12945. Epub 2021 Jun 15. PMID: 34129265.

Parecer USP- OS 01/2022-PARTE II GGTAB (Toxicidade) (2782239) SEI 25351.911221/2019-74 / pg. 3747

43 Lallai V, Chen YC, Roybal MM, Kotha ER, Fowler JP, Staben A, et al. Nicotine e-cigarette vapor inhalation and self-administration in a rodent model: Sex- and nicotine delivery-specific effects on metabolism and behavior. Addict Biol. 2021 Nov;26(6):e13024. doi: 10.1111/adb.13024. Epub 2021 Feb 23. PMID: 33624410; PMCID: PMC8380743.

44 Wang F, Hadzic S, Roxlau ET, Fuehler B, Janise-Libawski A, Wimmer T, et al. Retinal tissue develops an inflammatory reaction to tobacco smoke and electronic cigarette vapor in mice. J Mol Med (Berl). 2021 Oct;99(10):1459-1469. doi: 10.1007/s00109-021-02108-9. Epub 2021 Jul 15. PMID: 34264377; PMCID: PMC8455497.

45 Kennedy P, Saloky K, Yadavalli A, Barlow E, Aynardi M, Garner M, et al. Nicotine Exposure Via Electronic Cigarettes Significantly Impedes Biomechanical Healing Properties of Tendon Healing in a Rat Model. Arthroscopy. 2021 Oct;37(10):3170-3176. doi: 10.1016/j.arthro.2021.03.071. Epub 2021 Apr 30. PMID: 33940121.

46 Yogeswaran S, Muthumalage T, Rahman I. Comparative Reactive Oxygen Species (ROS) Content among Various Flavored Disposable Vape Bars, including Cool (Iced) Flavored Bars. Toxics. 2021 Sep 25;9(10):235. doi: 10.3390/toxics9100235. PMID: 34678931; PMCID: PMC8538728.

47 McAdam K, Waters G, Moldoveanu S, Margham J, Cunningham A, Vas C, et al. Diacetyl and Other Ketones in e-Cigarette Aerosols: Some Important Sources and Contributing Factors. Front Chem. 2021 Sep 23; 9:742538. Doi: 10.3389/fchem.2021.742538. PMID: 34631664; PMCID: PMC8495241.

48 Zhu M, Echeveste Sanchez M, Douglass EA, Jahad JV, Hanback TD, Guhr Lee TN, et al. Electronic Nicotine Vapor Exposure Produces Differential Changes in Central Amygdala Neuronal Activity, Thermoregulation and Locomotor Behavior in Male Mice. eNeuro. 2021 Aug 11;8(4):ENEURO.0189-21.2021. doi: 10.1523/ENEURO.0189-21.2021. PMID: 34321216; PMCID: PMC8362686.

Parecer USP- OS 01/2022-PARTE II GGTAB (Toxicidade) (2782239) SEI 25351.911221/2019-74 / pg. 3748

49 Suryadinata RV, Wirjatmadi B. The Molecular Pathways of Lung Damage by E-Cigarettes in Male Wistar Rats. Sultan Qaboos Univ Med J. 2021 Aug;21(3):436-441. doi: 10.18295/squmj.4.2021.003. Epub 2021 Aug 29. PMID: 34522410; PMCID: PMC8407909.

50 Han H, Peng G, Meister M, Yao H, Yang JJ, Zou MH, et al. Electronic Cigarette Exposure Enhances Lung Inflammatory and Fibrotic Responses in COPD Mice. Front Pharmacol. 2021 Jul 28; 12:726586. doi: 10.3389/fphar.2021.726586. PMID: 34393802; PMCID: PMC8355703.

51 Moshensky A, Du M, Shin J, Advani I, Gunge D, Mathew D, et al. Vaping-induced metabolomic signatures in the circulation of mice are driven by device type, e-liquid, exposure duration and sex. ERJ Open Res. 2021 Jul 12;7(3):00229-2021. doi: 10.1183/23120541.00229-2021. PMID: 34262972; PMCID: PMC8273396.

52 Hayeck N, Zoghzoghi C, Karam E, Salman R, Karaoghlanian N, Shihadeh A, et al. Carrier Solvents of Electronic Nicotine Delivery Systems Alter Pulmonary Surfactant. Chem Res Toxicol. 2021 Jun 21;34(6):1572-1577. doi: 10.1021/acs.chemrestox.0c00528. Epub 2021 May 4. PMID: 33945261; PMCID: PMC8220501.

53 Alzoubi KH, Batran RM, Al-Sawalha NA, Khabour OF, Karaoghlanian N, Shihadeh A, et al. The effect of electronic cigarettes exposure on learning and memory functions: behavioral and molecular analysis. Inhal Toxicol. 2021 May-Jul;33(6-8):234-243. doi: 10.1080/08958378.2021.1954732. Epub 2021 Jul 27. PMID: 34311661; PMCID: PMC9270881.

54 Sun YW, Chen KM, Atkins H, Aliaga C, Gordon T, Guttenplan JB, et al. Effects of E-Cigarette Aerosols with Varying Levels of Nicotine on Biomarkers of Oxidative Stress and Inflammation in Mice. Chem Res Toxicol. 2021 Apr 19;34(4):1161-1168. doi: 10.1021/acs.chemrestox.1c00033. Epub 2021 Mar 24. PMID: 33761748.

Parecer USP- OS 01/2022-PARTE II GGTAB (Toxicidade) (2782239) SEI 25351.911221/2019-74 / pg. 3749

55 Jaegers NR, Hu W, Weber TJ, Hu JZ. Low-temperature (< 200 °C) degradation of electronic nicotine delivery system liquids generates toxic aldehydes. Sci Rep. 2021 Apr 8;11(1):7800. doi: 10.1038/s41598-021-87044-x. PMID: 33833273; PMCID: PMC8032854.

56 Chang X, Abedini J, Bell S, Lee KM. Exploring in vitro to in vivo extrapolation for exposure and health impacts of e-cigarette flavor mixtures. Toxicol In Vitro. 2021 Apr; 72:105090. doi: 10.1016/j.tiv.2021.105090. Epub 2021 Jan 10. PMID: 33440189.

57 Sharma A, Lee J, Fonseca AG, Moshensky A, Kothari T, Sayed IM, et al. E-cigarettes compromise the gut barrier and trigger inflammation. iScience. 2021 Jan 6;24(2):102035. doi: 10.1016/j.isci.2021.102035. PMID: 33537654; PMCID: PMC7841355.

58 Li J, Huynh L, Cornwell WD, Tang MS, Simborio H, Huang J, et al. Electronic Cigarettes Induce Mitochondrial DNA Damage and Trigger TLR9 (Toll-Like Receptor 9)-Mediated Atherosclerosis. Arterioscler Thromb Vasc Biol. 2021 Feb;41(2):839-853. doi: 10.1161/ATVBAHA.120.315556. Epub 2020 Dec 31. PMID: 33380174; PMCID: PMC8608030.

59 Alasmari F, Crotty Alexander LE, Hammad AM, Horton A, Alhaddad H, Schiefer IT, et al. E-cigarette aerosols containing nicotine modulate nicotinic acetylcholine receptors and astroglial glutamate transporters in mesocorticolimbic brain regions of chronically exposed mice. Chem Biol Interact. 2021 Jan 5;333:109308. doi: 10.1016/j.cbi.2020.109308. Epub 2020 Nov 23. PMID: 33242460; PMCID: PMC7752837.

60 Ma T, Wang X, Li L, Sun B, Zhu Y, Xia T. Electronic cigarette aerosols induce oxidative stress-dependent cell death and NF-κB mediated acute lung inflammation in mice. Arch Toxicol. 2021 Jan;95(1):195-205. Doi: 10.1007/s00204-020-02920-1. Epub 2020 Nov 7. PMID: 33159582; PMCID: PMC7855759.

Parecer USP- OS 01/2022-PARTE II GGTAB (Toxicidade) (2782239) SEI 25351.911221/2019-74 / pg. 3750

61 Zeng Z, Chen W, Moshensky A, Shakir Z, Khan R, Crotty Alexander LE, et al. Cigarette Smoke and Nicotine-Containing Electronic-Cigarette Vapor Downregulate Lung WWOX Expression, Which Is Associated with Increased Severity of Murine Acute Respiratory Distress Syndrome. Am J Respir Cell Mol Biol. 2021 Jan;64(1):89-99. doi: 10.1165/rcmb.2020-0145OC. PMID: 33058734; PMCID: PMC7780991.

62 Williams M, Ventura J, Loza A, Wang Y, Talbot P. Chemical Elements in Electronic Cigarette Solvents and Aerosols Inhibit Mitochondrial Reductases and Induce Oxidative Stress. Nicotine Tob Res. 2020 Dec 15;22(Suppl 1):S14-S24. doi: 10.1093/ntr/ntaa193. PMID: 33320250; PMCID: PMC7737483.

63 Bozhilova S, Baxter A, Bishop E, Breheny D, Thorne D, Hodges P, et al. Optimization of aqueous aerosol extract (AqE) generation from e-cigarettes and tobacco heating products for in vitro cytotoxicity testing. Toxicol Lett. 2020 Dec 15;335:51-63. doi: 10.1016/j.toxlet.2020.10.005. Epub 2020 Oct 19. PMID: 33091563.

64 Wang Q, Sundar IK, Blum JL, Ratner JR, Lucas JH, Chuang TD, et al. Prenatal Exposure to Electronic-Cigarette Aerosols Leads to Sex-Dependent Pulmonary Extracellular-Matrix Remodeling and Myogenesis in Offspring Mice. Am J Respir Cell Mol Biol. 2020 Dec;63(6):794-805. doi: 10.1165/rcmb.2020-0036OC. PMID: 32853043; PMCID: PMC7790147.

65 Taha HR, Al-Sawalha NA, Alzoubi KH, Khabour OF. Effect of E-Cigarette aerosol exposure on airway inflammation in a murine model of asthma. Inhal Toxicol. 2020 Nov-Dec;32(13-14):503-511. doi: 10.1080/08958378.2020.1856238. Epub 2020 Dec 9. PMID: 33297792.

66 Pinkston R, Zaman H, Hossain E, Penn AL, Noël A. Cell-specific toxicity of short-term JUUL aerosol exposure to human bronchial epithelial cells and murine macrophages exposed at the air-liquid interface. Respir Res. 2020 Oct 17;21(1):269. doi: 10.1186/s12931-020-01539-1. PMID: 33069224; PMCID: PMC7568376.

Parecer USP- OS 01/2022-PARTE II GGTAB (Toxicidade) (2782239) SEI 25351.911221/2019-74 / pg. 3751

67 Talih S, Salman R, El-Hage R, Karaoghlanian N, El-Hellani A, Saliba N, et al. Effect of free-base and protonated nicotine on nicotine yield from electronic cigarettes with varying power and liquid vehicle. Sci Rep. 2020 Oct 1;10(1):16263. doi: 10.1038/s41598-020-73385-6. PMID: 33004992; PMCID: PMC7530983.

68 Hasan KM, Friedman TC, Parveen M, Espinoza-Derout J, Bautista F, Razipour et al. Electronic cigarettes cause alteration in cardiac structure and function in diet-induced obese mice. PLoS One. 2020 Oct 1;15(10):e0239671. doi: 10.1371/journal.pone.0239671. PMID: 33002059; PMCID: PMC7529198.

69 Lechasseur A, Huppé CA, Talbot M, Routhier J, Aubin S, Beaulieu MJ, et al. Exposure to nicotine-free and flavor-free e-cigarette vapors modifies the pulmonary response to tobacco cigarette smoke in female mice. Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol. 2020 Oct 1;319(4):L717-L727. doi: 10.1152/ajplung.00037.2020. Epub 2020 Aug 26. PMID: 32845704.

70 El-Hage R, El-Hellani A, Salman R, Talih S, Shihadeh A, Saliba NA. Vaped Humectants in E-Cigarettes Are a Source of Phenols. Chem Res Toxicol. 2020 Sep 21;33(9):2374-2380. doi: 10.1021/acs.chemrestox.0c00132. Epub 2020 Aug 13. PMID: 32786548; PMCID: PMC9355288.

71 Zelinkova Z, Wenzl T. Influence of battery power setting on carbonyl emissions from electronic cigarettes. Tob Induc Dis. 2020 Sep 14;18:77. doi: 10.18332/tid/126406. PMID: 33013273; PMCID: PMC7528267.

72 Narimani M, da Silva G. Does 'Dry Hit' vaping of vitamin E acetate contribute to EVALI? Simulating toxic ketene formation during e-cigarette use. PLoS One. 2020 Sep 3;15(9):e0238140. doi: 10.1371/journal.pone.0238140. PMID: 32881943; PMCID: PMC7470376.

73 Li G, Chan YL, Wang B, Saad S, Oliver BG, Chen H. Replacing smoking with vaping during pregnancy: Impacts on metabolic health in mice. Reprod Toxicol.

Parecer USP- OS 01/2022-PARTE II GGTAB (Toxicidade) (2782239) SEI 25351.911221/2019-74 / pg. 3752

2020 Sep;96:293-299. doi: 10.1016/j.reprotox.2020.07.012. Epub 2020 Aug 1. PMID: 32750443.

74 Li G, Chan YL, Wang B, Saad S, George J, Oliver BG, Chen H. E-cigarettes damage the liver and alter nutrient metabolism in pregnant mice and their offspring. Ann N Y Acad Sci. 2020 Sep;1475(1):64-77. doi: 10.1111/nyas.14411. Epub 2020 Jun 17. PMID: 32557680.

75 Szafran BN, Pinkston R, Perveen Z, Ross MK, Morgan T, Paulsen DB, et al. Electronic-Cigarette Vehicles and Flavoring Affect Lung Function and Immune Responses in a Murine Model. Int J Mol Sci. 2020 Aug 21;21(17):6022. doi: 10.3390/ijms21176022. PMID: 32825651; PMCID: PMC7504509.

76 Kankanamage RNT, Ghosh AB, Jiang D, Gkika K, Keyes T, Achola LA, et al. Metabolites of Tobacco- and E-Cigarette-Related Nitrosamines Can Drive Cu²⁺-Mediated DNA Oxidation. Chem Res Toxicol. 2020 Aug 17;33(8):2072-2086. doi: 10.1021/acs.chemrestox.0c00027. Epub 2020 Aug 4. PMID: 32672941; PMCID: PMC7510339.

77 Wieczorek R, Phillips G, Czekala L, Trelles Sticken E, O'Connell G, Simms L, et al. A comparative in vitro toxicity assessment of electronic vaping product e-liquids and aerosols with tobacco cigarette smoke. Toxicol In Vitro. 2020 Aug;66:104866. doi: 10.1016/j.tiv.2020.104866. Epub 2020 Apr 27. PMID: 32353510.

78 Heldt NA, Seliga A, Winfield M, Gajghate S, Reichenbach N, Yu X, et al. Electronic cigarette exposure disrupts blood-brain barrier integrity and promotes neuroinflammation. Brain Behav Immun. 2020 Aug;88:363-380. doi: 10.1016/j.bbi.2020.03.034. Epub 2020 Mar 31. PMID: 32243899; PMCID: PMC7899242.

80 Song SY, Na HG, Kwak SY, Choi YS, Bae CH, Kim YD. Changes in Mucin Production in Human Airway Epithelial Cells After Exposure to Electronic Cigarette Vapor With or Without Nicotine. Clin Exp Otorhinolaryngol. 2021

Parecer USP- OS 01/2022-PARTE II GGTAB (Toxicidade) (2782239) SEI 25351.911221/2019-74 / pg. 3753

Aug;14(3):303-311. doi: 10.21053/ceo.2020.01907. Epub 2020 Dec 18. PMID: 33355840; PMCID: PMC8373839.

81 19. Chadi N, Schroeder R, Jensen JW, Levy S. Association Between Electronic Cigarette Use and Marijuana Use Among Adolescents and Young Adults: A Systematic Review and Meta-analysis. JAMA Pediatr. 2019 Aug 12;173(10): e192574. doi: 10.1001/jamapediatrics.2019.2574. Epub ahead of print. PMID: 31403684.

82 20. Adapa S, Gayam V, Konala VM, Annangi S, Raju MP, Bezwada V, et al. Cannabis Vaping-Induced Acute Pulmonary Toxicity: Case Series and Review of Literature. J Investig Med High Impact Case Rep. 2020 Jan-Dec;8:2324709620947267. doi: 10.1177/2324709620947267. PMID: 32755249.

83 (78) Hussain S, Breit KR, Thomas JD. Os efeitos da exposição pré-natal à nicotina e THC E-cigarro no desenvolvimento motor em ratos. Psicofarmacologia (Berl). 2022 maio;239(5):1579-1591. Doi: 10.1007/s00213-022-06095-8. Epub 2022, 26 de março. PMID: 35338387.

84 (79) Breit KR, Rodriguez CG, Hussain S, Thomas KJ, Zeigler M, Gerasimidis I, et al. Um Modelo de Exposição Combinada à Nicotina e Tetraidrocanabinol < i >via</ i > Cigarros Eletrônicos em Ratas Grávidas. Front Neurosci . 16 de março de 2022 ;16:866722 . doi: 10.3389/fnins.2022.866722. PMID: 35368251; PMCID: PMC8966542.

85 (80) Lynch J, Lorenz L, Brueggemeyer JL, Lanzarotta A, Falconer TM, Wilson RA. Simultaneous Temperature Measurements and Aerosol Collection During Vaping for the Analysis of Δ⁹-Tetrahydrocannabinol and Vitamin E Acetate Mixtures in Ceramic Coil Style Cartridges. Front Chem. 2021 Aug 9;9:734793. doi: 10.3389/fchem.2021.734793. PMID: 34434923; PMCID: PMC8381023.

86 Sinha I, Goel R, Bitzer ZT, Trushin N, Liao J, Sinha R. Evaluating electronic cigarette cytotoxicity and inflammatory responses in vitro. Tob Induc Dis. 2022

Parecer USP- OS 01/2022-PARTE II GGTAB (Toxicidade) (2782239) SEI 25351.911221/2019-74 / pg. 3754

May 10; 20:45. doi: 10.18332/tid/147200. PMID: 35611070; PMCID: PMC9081552.

87 Liu Z, Zhang Y, Youn JY, Zhang Y, Makino A, Yuan JX, et al. Flavored and Nicotine-Containing E-Cigarettes Induce Impaired Angiogenesis and Diabetic Wound Healing via Increased Endothelial Oxidative Stress and Reduced NO Bioavailability. Antioxidants (Basel). 2022 May 5;11(5):904. doi: 10.3390/antiox11050904. PMID: 35624768; PMCID: PMC9137638.

88 Caruso M, Distefano A, Emma R, Zuccarello P, Copat C, Ferrante M, et al. In vitro cytoxicity profile of e-cigarette liquid samples on primary human bronchial epithelial cells. Drug Test Anal. 2022 Apr 17. doi: 10.1002/dta.3275. Epub ahead of print. PMID: 35434934.

89 Podguski S, Kaur G, Muthumalage T, McGraw MD, Rahman I. Noninvasive systemic biomarkers of e-cigarette or vaping use-associated lung injury: a pilot study. ERJ Open Res. 2022 Apr 4;8(2):00639-2021. doi: 10.1183/23120541.00639-2021. PMID: 35386827; PMCID: PMC8977595.

90 Wall A, Roslin S, Borg B, McDermott S, Walele T, Nahde T, et al. E-Cigarette Aerosol Deposition and Disposition of [¹¹C]Nicotine Using Positron Emission Tomography: A Comparison of Nicotine Uptake in Lungs and Brain Using Two Different Nicotine Formulations. Pharmaceuticals (Basel). 2022 Mar 17;15(3):367. doi: 10.3390/ph15030367. PMID: 35337164; PMCID: PMC8950566.

91 Yogeswaran S, Rahman I. Differences in Acellular Reactive Oxygen Species (ROS) Generation by E-Cigarettes Containing Synthetic Nicotine and Tobacco-Derived Nicotine. Toxics. 2022 Mar 11;10(3):134. doi: 10.3390/toxics10030134. PMID: 35324759; PMCID: PMC8951519.

92 Rayner RE, Wellmerling J, Makena P, Zhao J, Prasad GL, Cormet-Boyaka. Transcriptomic Response of Primary Human Bronchial Cells to Repeated Exposures of Cigarette and ENDS Preparations. Cell Biochem Biophys. 2022

Parecer USP- OS 01/2022-PARTE II GGTAB (Toxicidade) (2782239) SEI 25351.911221/2019-74 / pg. 3755

Mar;80(1):217-228. doi: 10.1007/s12013-021-01042-4. Epub 2021 Nov 12. PMID: 34767151.

93 Martinez JD, Easwaran M, Ramirez D, Erickson-DiRenzo E. Effects of Electronic (E)-cigarette Vapor and Cigarette Smoke in Cultured Vocal Fold Fibroblasts. Laryngoscope. 2022 Feb 25. doi: 10.1002/lary.30073. Epub ahead of print. PMID: 35213064.

94 Davis ES, Ghosh A, Coakley RD, Wrennall JA, Lubamba BA, Rowell TR, et al. Chronic E-Cigarette Exposure Alters Human Alveolar Macrophage Morphology and Gene Expression. Nicotine Tob Res. 2022 Feb 14;24(3):395-399. doi: 10.1093/ntr/ntab186. PMID: 34519792; PMCID: PMC8842413.

95 LeBouf RF, Ranpara A, Ham J, Aldridge M, Fernandez E, Williams K, et al. Chemical Emissions From Heated Vitamin E Acetate-Insights to Respiratory Risks From Electronic Cigarette Liquid Oil Diluents Used in the Aerosolization of Δ⁹-THC-Containing Products. Front Public Health. 2022 Jan 21;9:765168. Doi: 10.3389/fpubh.2021.765168. PMID: 35127617; PMCID: PMC8814346.

96 Su L, Zhao M, Ma F, An Z, Yue Q, Zhao C, et al. A comparative assessment of e-cigarette aerosol extracts and tobacco cigarette smoke extracts on in vitro endothelial cell inflammation response. Hum Exp Toxicol. 2022 Jan-Dec;41:9603271221088996. doi: 10.1177/09603271221088996. PMID: 35382644.

97 Caruso M, Emma R, Distefano A, Rust S, Poulas K, Zadjali F, et al. Electronic nicotine delivery systems exhibit reduced bronchial epithelial cells toxicity compared to cigarette: the Replica Project. Sci Rep. 2021 Dec 17;11(1):24182. doi: 10.1038/s41598-021-03310-y. PMID: 34921164; PMCID: PMC8683499.

98 Le HHT, Liu CW, Denaro P 3rd, Jousma J, Shao NY, Rahman I, et al. Genome- wide differential expression profiling of lncRNAs and mRNAs in human induced pluripotent stem cell-derived endothelial cells exposed to e-cigarette

Parecer USP- OS 01/2022-PARTE II GGTAB (Toxicidade) (2782239) SEI 25351.911221/2019-74 / pg. 3756

extract. Stem Cell Res Ther. 2021 Dec 4;12(1):593. doi: 10.1186/s13287-021-02654-6. PMID: 34863290; PMCID: PMC8643021.

99 Khachatoorian C, Luo W, McWhirter KJ, Pankow JF, Talbot P. E-cigarette fluids and aerosol residues cause oxidative stress and an inflammatory response in human keratinocytes and 3D skin models. Toxicol In Vitro. 2021 Dec; 77:105234. Doi: 10.1016/j.tiv.2021.105234. Epub 2021 Aug 17. PMID: 34416289; PMCID: PMC8627378.

100 Goenka S, Simon SR. Effects of E-Cigarette Refill Liquid Flavorings with and without Nicotine on Human Retinal Pigment Epithelial Cells: A Preliminary Study. Int J Environ Res Public Health. 2021 Nov 6;18(21):11655. doi: 10.3390/ijerph182111655. PMID: 34770169; PMCID: PMC8582700.

101 Walayat A, Li Y, Zhang Y, Fu Y, Liu B, Shao XM, et al. Fetal e-cigarette exposure programs a neonatal brain hypoxic-ischemic sensitive phenotype via altering DNA methylation patterns and autophagy signaling pathway. Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol. 2021 Nov 1;321(5): R791-R801. doi: 10.1152/ajpregu.00207.2021. Epub 2021 Sep 15. PMID: 34524928; PMCID: PMC8616627.

102 Morris AM, Leonard SS, Fowles JR, Boots TE, Mnatsakanova A, Attfield KR. Effects of E-Cigarette Flavoring Chemicals on Human Macrophages and Bronchial Epithelial Cells. Int J Environ Res Public Health. 2021 Oct 22;18(21):11107. doi: 10.3390/ijerph182111107. PMID: 34769627; PMCID: PMC8583527.

103 Wang L, Wang Y, Chen J, Yang XM, Jiang XT, Liu P, et al. Comparison of biological and transcriptomic effects of conventional cigarette and electronic cigarette smoke exposure at toxicological dose in BEAS-2B cells. Ecotoxicol Environ Saf. 2021 Oct 1;222:112472. doi: 10.1016/j.ecoenv.2021.112472. Epub 2021 Jul 3. PMID: 34229167.

Parecer USP- OS 01/2022-PARTE II GGTAB (Toxicidade) (2782239) SEI 25351.911221/2019-74 / pg. 3757

104 Park HR, Vallarino J, O'Sullivan M, Wirth C, Panganiban RA, Webb G, et al. Electronic cigarette smoke reduces ribosomal protein gene expression to impair protein synthesis in primary human airway epithelial cells. Sci Rep. 2021 Sep 1;11(1):17517. doi: 10.1038/s41598-021-97013-z. PMID: 34471210; PMCID: PMC8410828.

105 Tsai JC, Saad OA, Magesh S, Xu J, Lee AC, Li WT, et al. Tobacco Smoke and Electronic Cigarette Vapor Alter Enhancer RNA Expression That Can Regulate the Pathogenesis of Lung Squamous Cell Carcinoma. Cancers (Basel). 2021 Aug 23;13(16):4225. doi: 10.3390/cancers13164225. PMID: 34439379; PMCID: PMC8391195.

106 Zhang R, Jones MM, Parker D, Dornsife RE, Wymer N, Onyenwoke RU, et al. Acute vaping exacerbates microbial pneumonia due to calcium (Ca2+) dysregulation. PLoS One. 2021 Aug 12;16(8): e0256166. doi: 10.1371/journal.pone.0256166. PMID: 34383849; PMCID: PMC8360547.

107 Landmesser A, Scherer M, Scherer G, Sarkar M, Edmiston JS, Niessner R, et al. Assessment of the potential vaping-related exposure to carbonyls and epoxides using stable isotope-labeled precursors in the e-liquid. Arch Toxicol. 2021 Aug;95(8):2667-2676. doi: 10.1007/s00204-021-03097-x. Epub 2021 Jun 22. PMID: 34159432; PMCID: PMC8298337.

108 White AV, Wambui DW, Pokhrel LR. Risk assessment of inhaled diacetyl from electronic cigarette use among teens and adults. Sci Total Environ. 2021 Jun 10;772:145486. doi: 10.1016/j.scitotenv.2021.145486. Epub 2021 Jan 30. PMID: 33770882.

109 Williams MA, Reddy G, Quinn MJ, Millikan Bell A. Toxicological assessment of electronic cigarette vaping: an emerging threat to force health, readiness and resilience in the U.S. Army. Drug Chem Toxicol. 2022 Sep;45(5):2049-2085. doi: 10.1080/01480545.2021.1905657. Epub 2021 Apr 27. PMID: 33906535.

Parecer USP- OS 01/2022-PARTE II GGTAB (Toxicidade) (2782239) SEI 25351.911221/2019-74 / pg. 3758

110 Hamad SH, Brinkman MC, Tsai YH, Mellouk N, Cross K, Jaspers I, et al. Pilot Study to Detect Genes Involved in DNA Damage and Cancer in Humans: Potential Biomarkers of Exposure to E-Cigarette Aerosols. Genes (Basel). 2021 Mar 22;12(3):448. Doi: 10.3390/genes12030448. PMID: 33809907; PMCID: PMC8004185.

111 Rickard BP, Ho H, Tiley JB, Jaspers I, Brouwer KLR. E-Cigarette Flavoring Chemicals Induce Cytotoxicity in HepG2 Cells. ACS Omega. 2021 Mar 2;6(10):6708-6713. Doi: 10.1021/acsomega.0c05639. PMID: 33748584; PMCID: PMC7970492.

112 Kim T, Kim Y, Kang J. Association of electronic cigarette exposure with serum uric acid level and hyperuricemia: 2016-2017 Korea National Health and Nutritional Examination Survey. PloS One. 2021 Mar 1;16(3):e0247868. Doi: 10.1371/journal.pone.0247868. PMID: 33647052; PMCID: PMC7920355.

113 Rüther T, Kahnert K, Mader M, Rabenstein A, Falkai P, Fischer E, et al. Reduction of bronchial response to mannitol after partial switch from conventional tobacco to electronic cigarette consumption. Respir Med. 2021 Mar;178:106324. Doi: 10.1016/j.rmed.2021.106324. Epub 2021 Feb 1. PMID: 33571924.

114 De Martin S, Gabbia D, Bogialli S, Biasioli F, Boschetti A, Gstir R, et al. Refill liquids for electronic cigarettes display peculiar toxicity on human endothelial cells. Toxicol Rep. 2021 Feb 26;8:456-462. doi: 10.1016/j.toxrep.2021.02.021. PMID: 33717998; PMCID: PMC7933715.

115 Zhang R, Jones MM, Dornsife RE, Wu T, Sivaraman V, Tarran R, et al. JUUL e-liquid exposure elicits cytoplasmic Ca²⁺ responses and leads to cytotoxicity in cultured airway epithelial cells. Toxicol Lett. 2021 Feb 1;337:46-56. doi: 10.1016/j.toxlet.2020.11.017. Epub 2020 Nov 27. PMID: 33253780; PMCID: PMC7772262.

116 Giralt A, Iskandar AR, Martin F, Moschini E, Serchi T, Kondylis A, et al. Comparison of the biological impact of aerosol of e-vapor device with MESH®

Parecer USP- OS 01/2022-PARTE II GGTAB (Toxicidade) (2782239) SEI 25351.911221/2019-74 / pg. 3759

technology and cigarette smoke on human bronchial and alveolar cultures. Toxicol Lett. 2021 Feb 1;337:98-110. Doi: 10.1016/j.toxlet.2020.11.006. Epub 2020 Nov 18. PMID: 33220401.

117 Tellez CS, Juri DE, Phillips LM, Do K, Yingling CM, Thomas CL, et al. Cytotoxicity and Genotoxicity of E-Cigarette Generated Aerosols Containing Diverse Flavoring Products and Nicotine in Oral Epithelial Cell Lines. Toxicol Sci. 2021 Jan 28;179(2):220-228. Doi: 10.1093/toxsci/kfaa174. PMID: 33226417; PMCID: PMC7846129.

118 Dusautoir R, Zarcone G, Verriele M, Garçon G, Fronval I, Beauval N, et al. Comparison of the chemical composition of aerosols from heated tobacco products, electronic cig arettes 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.

119 Jabba SV, Diaz AN, Erythropel HC, Zimmerman JB, Jordt SE. Chemical Adducts of Reactive Flavor Aldehydes Formed in E-Cigarette Liquids Are Cytotoxic and Inhibit Mitochondrial Function in Respiratory Epithelial Cells. Nicotine Tob Res. 2020 Dec 15;22(Suppl 1):S25-S34. Doi: 10.1093/ntr/ntaa185. PMID: 33320255; PMCID: PMC8224836.

120 Correia-Álvarez E, Keating JE, Glish G, Tarran R, Sassano MF. Reactive Oxygen Species, Mitochondrial Membrane Potential, and Cellular Membrane Potential Are Predictors of E-Liquid Induced Cellular Toxicity. Nicotine Tob Res. 2020 Dec 15;22(Suppl 1):S4-S13. doi: 10.1093/ntr/ntaa177. PMID: 33320253; PMCID: PMC8493666.

121 Kaur G, Singh K, Maremanda KP, Li D, Chand HS, Rahman I. Differential plasma exosomal long non-coding RNAs expression profiles and their emerging role in E-cigarette users, cigarette, waterpipe, and dual smokers. PLoS One. 2020 Dec 8;15(12):e0243065. Doi: 10.1371/journal.pone.0243065. PMID: 33290406; PMCID: PMC7723270.

Parecer USP- OS 01/2022-PARTE II GGTAB (Toxicidade) (2782239) SEI 25351.911221/2019-74 / pg. 3760

122 Woodall M, Jacob J, Kalsi KK, Schroeder V, Davis E, Kenyon B, et al. E-cigarette constituents propylene glycol and vegetable glycerin decrease glucose uptake and its metabolism in airway epithelial cells in vitro. Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol. 2020 Dec 1;319(6):L957-L967. doi: 10.1152/ajplung.00123.2020. Epub 2020 Sep 30. PMID: 32996783; PMCID: PMC7792687.

123 Pearce K, Gray N, Gaur P, Jeon J, Suarez A, Shannahan J, et al. Toxicological analysis of aerosols derived from three electronic nicotine delivery systems using normal human bronchial epithelial cells. Toxicol In Vitro. 2020 Dec;69:104997. Doi: 10.1016/j.tiv.2020.104997. Epub 2020 Sep 5. PMID: 32896591; PMCID: PMC7877193.

124 Ganguly K, Nordström A, Thimraj TA, Rahman M, Ramström M, Sompa SI, et al. Addressing the challenges of E-cigarette safety profiling by assessment of pulmonary toxicological response in bronchial and alveolar mucosa models. Sci Rep. 2020 Nov 24;10(1):20460. doi: 10.1038/s41598-020-77452-w. PMID: 33235237; PMCID: PMC7686373.

125 Nair V, Tran M, Behar RZ, Zhai S, Cui X, Phandthong R, et al. Menthol in electronic cigarettes: A contributor to respiratory disease? Toxicol Appl Pharmacol. 2020 Nov 15;407:115238. Doi: 10.1016/j.taap.2020.115238. Epub 2020 Sep 17. PMID: 32950532; PMCID: PMC8167901.

126 Marshall K, Liu Z, Olfert IM, Gao W. Chronic electronic cigarette use elicits molecular changes related to pulmonary pathogenesis. Toxicol Appl Pharmacol. 2020 Nov 1;406:115224. Doi: 10.1016/j.taap.2020.115224. Epub 2020 Sep 3. PMID: 32890605; PMCID: PMC7554218.

127 Rouabhia M, Piché M, Corriveau MN, Chakir J. Effect of e-cigarettes on nasal epithelial cell growth, Ki67 expression, and pro-inflammatory cytokine secretion. Am J Otolaryngol. 2020 Nov-Dec;41(6):102686. doi: 10.1016/j.amjoto.2020.102686. Epub 2020 Aug 18. PMID: 32866847.

Parecer USP- OS 01/2022-PARTE II GGTAB (Toxicidade) (2782239) SEI 25351.911221/2019-74 / pg. 3761

128 Leigh NJ, Goniewicz ML. Acute Effect of Electronic Cigarette-Generated Aerosol From Flavored CBD-Containing Refill Solutions on Human Bronchial Epithelial Cells. Front Physiol. 2020 Oct 21;11:592321. Doi: 10.3389/fphys.2020.592321. PMID: 33192607; PMCID: PMC7609837.

129 Kerasioti E, Veskoukis AS, Skaperda Z, Zacharias A, Poulas K, Lazopoulos G, et al. The flavoring and not the nicotine content is a decisive factor for the effects of refill liquids of electronic cigarette on the redox status of endothelial cells. Toxicol Rep. 2020 Sep 1;7:1095-1102. Doi: 10.1016/j.toxrep.2020.08.029. PMID: 32953462; PMCID: PMC7484539.

130 Serpa GL, Renton ND, Lee N, Crane MJ, Jamieson AM. Electronic Nicotine Delivery System Aerosol-induced Cell Death and Dysfunction in Macrophages and Lung Epithelial Cells. Am J Respir Cell Mol Biol. 2020 Sep;63(3):306-316. doi: 10.1165/rcmb.2019-0200OC. PMID: 32469619; PMCID: PMC7462344.

131 Ramanathan G, Craver-Hoover B, Arechavala RJ, Herman DA, Chen JH, Lai HY, et al. E-Cigarette Exposure Decreases Bone Marrow Hematopoietic Progenitor Cells. Cancers (Basel). 2020 Aug 14;12(8):2292. Doi: 10.3390/cancers12082292. PMID: 32824092; PMCID: PMC7464997.

132 Basma H, Tatineni S, Dhar K, Qiu F, Rennard S, Lowes BD. Electronic cigarette extract induced toxic effect in iPS-derived cardiomyocytes. BMC Cardiovasc Disord. 2020 Aug 5;20(1):357. doi: 10.1186/s12872-020-01629-4. PMID: 32758132; PMCID: PMC7409492.

133 Lim DH, Son YS, Kim YH, Kukkar D, Kim KH. Volatile organic compounds released in the mainstream smoke of flavor capsule cigarettes. Environ Res. 2022 Jun; 209: 112866. doi: 10.1016/j.envres.2022.112866. Epub 2022 Feb 5. PMID: 35134376.

134 Marrocco A, Singh D, Christiani DC, Demokritou P. E-Cigarette (E-Cig) Liquid Composition and Operational Voltage Define the In Vitro Toxicity of

Parecer USP- OS 01/2022-PARTE II GGTAB (Toxicidade) (2782239) SEI 25351.911221/2019-74 / pg. 3762

Δ8Tetrahydrocannabinol/Vitamin E Acetate (Δ8THC/VEA) E-Cig Aerosols. Toxicol Sci. 2022 May 26;187(2):279-297. doi: 10.1093/toxsci/kfac047. PMID: 35478015; PMCID: PMC9154258.

135 Esposito F, Squillante J, Nolasco A, Montuori P, Macrì PG, Cirillo T. Acrylamide levels in smoke from conventional cigarettes and heated tobacco products and exposure assessment in habitual smokers. Environ Res. 2022 May 15;208:112659. doi: 10.1016/j.envres.2021.112659. Epub 2022 Jan 3. PMID: 34990604.

136 Canchola A, Ahmed CMS, Chen K, Chen JY, Lin YH. Formation of Redox-Active Duroquinone from Vaping of Vitamin E Acetate Contributes to Oxidative Lung Injury. Chem Res Toxicol. 2022 Feb 21;35(2):254-264. doi: 10.1021/acs.chemrestox.1c00309. Epub 2022 Jan 25. PMID: 35077135; PMCID: PMC8860880.

137 Lorkiewicz P, Keith R, Lynch J, Jin L, Theis W, Krivokhizhina T, et al. Solventes de cigarro eletrônico, JUUL E-Liquids e biomarcadores de exposição: evidências in vivo para acroleína e glicidol em aerossóis derivados de E-Cig. Chem Res Toxicol. 2022 21 de fevereiro;35(2):283-292. doi: 10.1021/acs.chemrestox.1c00328. Epub 2022 19 de janeiro. PMID: 35044764; PMCID: PMC8864610.

138 Kelesidis T, Zhang Y, Tran E, Sosa G, Middlekauff HR. Instigators of COVID-19 in Immune Cells Are Increased in Tobacco Cigarette Smokers and Electronic Cigarette Vapers Compared With Nonsmokers. Nicotine Tob Res. 2022 Feb 14;24(3):413-415. doi: 10.1093/ntr/ntab168. PMID: 34410424; PMCID: PMC8513409.

139 Dai H, Benowitz NL, Achutan C, Farazi PA, Degarege A, Khan AS. Exposure to Toxicants Associated With Use and Transitions Between Cigarettes, e-Cigarettes, and No Tobacco. JAMA Netw Open. 2022 Feb 1;5(2):e2147891. doi: 10.1001/jamanetworkopen.2021.47891. PMID: 35142830; PMCID: PMC8832174.

Parecer USP- OS 01/2022-PARTE II GGTAB (Toxicidade) (2782239) SEI 25351.911221/2019-74 / pg. 3763

140 Wilson C, Tellez Freitas CM, Awan KH, Ajdaharian J, Geiler J, Thirucenthilvelan P. Adverse effects of E-cigarettes on head, neck, and oralcells: A systematic review. J Oral Pathol Med. 2022 Feb;51(2):113-125. doi: 10.1111/jop.13273. PMID: 35048431.

141 Andersen A, Reimer R, Dawes K, Becker A, Hutchens N, Miller S, et al. DNA methylation differentiates smoking from vaping and non-combustible tobacco use. Epigenetics. 2022 Jan- Feb;17(2):178-190. doi: 10.1080/15592294.2021.1890875. Epub 2021 Feb 25. PMID: 33588690; PMCID: PMC8865289.

142 Lu F, Yu M, Chen C, Liu L, Zhao P, Shen B, Sun R. The Emission of VOCs and CO from Heated Tobacco Products, Electronic Cigarettes, and Conventional Cigarettes, and Their Health Risk. Toxics. 2021 Dec 28;10(1):8. doi: 10.3390/toxics10010008. PMID: 35051050; PMCID: PMC8781168.

143 Kelesidis T, Tran E, Nguyen R, Zhang Y, Sosa G, Middlekauff HR. Association of 1 Vaping Session With Cellular Oxidative Stress in Otherwise Healthy Young People With No History of Smoking or Vaping: A Randomized Clinical Crossover Trial. JAMA Pediatr. 2021 Nov 1;175(11):1174-1176. doi: 10.1001/jamapediatrics.2021.2351. PMID: 34369981; PMCID: PMC8353577.

144 Christensen CH, Chang JT, Rostron BL, Hammad HT, van Bemmel DM, Del Valle-Pinero AY, et al. Biomarkers of Inflammation and Oxidative Stress among Adult Former Smoker, Current E-Cigarette Users-Results from Wave 1 PATH Study. Cancer Epidemiol Biomarkers Prev. 2021 Oct;30(10):1947-1955. doi: 10.1158/1055-9965.EPI-21-0140. Epub 2021 Jul 21. PMID: 34289969; PMCID: PMC8500540.

145 Majid S, Keith RJ, Fetterman JL, Weisbrod RM, Nystoriak J, Wilson T, et al. Lipid profiles in users of combustible and electronic cigarettes. Vasc Med. 2021 Oct;26(5):483-488. doi: 10.1177/1358863X211009313. Epub 2021 May 20. PMID: 34013801.

Parecer USP- OS 01/2022-PARTE II GGTAB (Toxicidade) (2782239) SEI 25351.911221/2019-74 / pg. 3764

146 Richmond RC, Sillero-Rejon C, Khouja JN, Prince C, Board A, Sharp G, et al. Investigating the DNA methylation profile of e-cigarette use. Clin Epigenetics. 2021 Sep 28;13(1):183. Doi: 10.1186/s13148-021-01174-7. PMID: 34583751; PMCID: PMC8479883.

147 O'Farrell HE, Brown R, Brown Z, Milijevic B, Ristovski ZD, Bowman RV, et al. E-cigarettes induce toxicity comparable to tobacco cigarettes in airway epithelium from patients with COPD. Toxicol In Vitro. 2021 Sep; 75:105204. Doi: 10.1016/j.tiv.2021.105204. Epub 2021 Jun 26. PMID: 34186184.

148 Polosa R, Emma R, Cibella F, Caruso M, Conte G, Benfatto F, et al. Impact of exclusive e-cigarettes and heated tobacco products use on muco-ciliary clearance. Ther Adv Chronic Dis. 2021 Aug 12; 12: 20406223211035267. doi: 10.1177/20406223211035267. PMID: 34422253; PMCID: PMC8371723.

149 Kelesidis T, Zhang Y, Tran E, Sosa G, Middlekauff HR. Increased Expression of Proatherogenic Proteins in Immune Cell Subtypes in Tobacco Cigarette Smokers But Not in Electronic Cigarette Vapers. Can J Cardiol. 2021 Aug;37(8):1175-1180. doi: 10.1016/j.cjca.2021.05.006. Epub 2021 May 21. PMID: 34023441; PMCID: PMC9014478.

150 Liu G, Lin CJ, Yates CR, Prasad GL. Metabolomic Analysis Identified Reduced Levels of Xenobiotics, Oxidative Stress, and Improved Vitamin Metabolism in Smokers Switched to Vuse Electronic Nicotine Delivery System. Nicotine Tob Res. 2021 Jun 8;23(7):1133-1142. doi: 10.1093/ntr/ntaa225. PMID: 33165576; PMCID: PMC8274285.

151 Wang Q, Ji X, Rahman I. Dysregulated Metabolites Serve as Novel Biomarkers for Metabolic Diseases Caused by E-Cigarette Vaping and Cigarette Smoking. Metabolites. 2021 May 29;11(6):345. doi: 10.3390/metabo11060345. PMID: 34072305; PMCID: PMC8229291.

Parecer USP- OS 01/2022-PARTE II GGTAB (Toxicidade) (2782239) SEI 25351.911221/2019-74 / pg. 3765

152 Talih S, Salman R, El-Hage R, Karam E, Karaoghlanian N, El-Hellani A, et al. Might limiting liquid nicotine concentration result in more toxic electronic cigarette aerosols? Tob Control. 2021 May;30(3):348-350. doi: 10.1136/tobaccocontrol-2019-055523. Epub 2020 Jun 10. PMID: 32522818; PMCID: PMC9281877.

153 Perez MF, Mead EL, Atuegwu NC, Mortensen EM, Goniewicz M, Oncken C. Biomarkers of Toxicant Exposure and Inflammation Among Women of Reproductive Age Who Use Electronic or Conventional Cigarettes. J Womens Health (Larchmt). 2021 Apr;30(4):539-550. Doi: 10.1089/jwh.2019.8075. Epub 2021 Feb 2. PMID: 33534627; PMCID: PMC8064962.

154 Baker AN, Bakke AJ, Branstetter SA, Hayes JE. Harsh and Sweet Sensations Predict Acute Liking of Electronic Cigarettes, but Flavor Does Not Affect Acute Nicotine Intake: A Pilot Laboratory Study in Men. Nicotine Tob Res. 2021 Mar 19;23(4):687-693. Doi: 10.1093/ntr/ntaa209. PMID: 33047127.

155 Hasan KM, Munoz A, Tumoyan H, Parveen M, Espinoza-Derout J, Shao XM, et al. Adverse effects of fetal exposure of electronic-cigarettes and high-fat diet on male neonatal hearts. Exp Mol Pathol. 2021 Feb;118:104573. Doi: 10.1016/j.yexmp.2020.104573. Epub 2020 Nov 17. PMID: 33212125; PMCID: PMC8501912.

156 Dai H, Khan AS. A Longitudinal Study of Exposure to Tobacco-Related Toxicants and Subsequent Respiratory Symptoms Among U.S. Adults with Varying E-cigarette Use Status. Nicotine Tob Res. 2020 Dec 15;22(Suppl 1):S61-S69. doi: 10.1093/ntr/ntaa180. PMID: 33320254; PMCID: PMC8628872.

157 Kalayci M, Cetinkaya E, Suren E, Yigit K, Duman F, Erol MK. The effect of electronic cigarette smoking on retinal microcirculation: Enlargement of the foveal avascular zone. Photodiagnosis Photodyn Ther. 2020 Dec;32:102068. Doi: 10.1016/j.pdpdt.2020.102068. Epub 2020 Oct 23. PMID: 33333709.

Parecer USP- OS 01/2022-PARTE II GGTAB (Toxicidade) (2782239) SEI 25351.911221/2019-74 / pg. 3766

158 Aherrera A, Aravindakshan A, Jarmul S, Olmedo P, Chen R, Cohen JE, et al. E-cigarette use behaviors and device characteristics of daily exclusive e-cigarette users in Maryland: Implications for product toxicity. Tob Induc Dis. 2020 Nov 10;18:93. doi: 10.18332/tid/128319. PMID: 33209101; PMCID: PMC7668279.

159 Pulvers K, Nollen NL, Rice M, Schmid CH, Qu K, Benowitz NL, et al. Effect of Pod e-Cigarettes vs Cigarettes on Carcinogen Exposure Among African American and Latinx Smokers: A Randomized Clinical Trial. JAMA Netw Open. 2020 Nov 2;3(11):e2026324. Doi: 10.1001/jamanetworkopen.2020.26324. PMID: 33206193; PMCID: PMC7675102.

160 Middlekauff HR, William KJ, Su B, Haptonstall K, Araujo JA, Wu X, et al. Changes in lipid composition associated with electronic cigarette use. J Transl Med. 2020 Oct 7;18(1):379. Doi: 10.1186/s12967-020-02557-9. PMID: 33028369; PMCID: PMC7542424.

161 Wang J, Zhang T, Johnston CJ, Kim SY, Gaffrey MJ, Chalupa D, et al. Protein thiol oxidation in the rat lung following e-cigarette exposure. Redox Biol. 2020 Oct;37:101758. doi: 10.1016/j.redox.2020.101758. Epub 2020 Oct 10. PMID: 33080441; PMCID: PMC7575796.

Parecer USP- OS 01/2022-PARTE II GGTAB (Toxicidade) (2782239) SEI 25351.911221/2019-74 / pg. 3767

2022

Dispositivos Eletrônicos para Fumar – Impacto à saúde

OS 02/2022 GGTAB – PARTE 1
ATUALIZAÇÃO OS 003/2020

Prof. Wanderley Bernardo INOVA-HC-FMUSP

ÍNDICE

TÓPICO	PÁGINA
INTRODUÇÃO	02 a 03
OBJETIVO	02 a 04
MÉTODO	04 a 08
RESULTADOS	08
RESULTADOS POR QUESTÃO PROBLEMA	08 a
QUESTÃO 1	08 a
QUESTÃO 2	36 a 73
QUESTÃO 3	73 a 91
QUESTÃO 4	92 a 97
QUESTÃO 5	97 a 115
QUESTÃO 6	115 a 123
SÍNTESE DA EVIDÊNCIA	123 a 125
REFERÊNCIAS	125 a 143

Parecer USP - OS 02/2022- PARTE I GGTAB (Impactos à saúde) (2782261) SEI 25351.911221/2019-74 / pg. 3769

INTRODUÇÃO

Introduzido no mercado em 2004 com a alegação de que o usuário inala vapores inofensivos, o cigarro eletrônico é comercializado como um produto de redução de danos e foi proposto para ser usado como uma ferramenta para cessar de fumar [1].

Quase duas décadas e quatro gerações de dispositivos depois, há evidências científicas crescentes de que os usuários de cigarros eletrônicos estão inalando uma mistura de compostos irritantes, tóxicos e cancerígenos. O dispositivo não emite “fumaça lateral”, pois é ativado apenas pelo esforço inspiratório do usuário; além disso, produz aerossol secundário através da expiração do usuário, que pode representar fonte de exposição passiva de observadores, por conter micro-partículas, compostos orgânicos voláteis e vários outros tóxicos [1].

Após anos de discussões regulatórias, sugestões de políticas e diretrizes, os cigarros eletrônicos voltados principalmente para os jovens continuam a ser sub-regulamentados em todo o mundo; a fácil compra online e o dispositivo personalizável e a mistura E-líquido complicam ainda mais o problema. Independentemente do seu estado de tabagismo, os adolescentes tendem a experimentar a nicotina contida no dispositivo, que os predispõe ao vício e ao início do tabagismo [1].

Os usuários de cigarros eletrônicos entre estudantes do ensino médio nos EUA aumentaram de 11,7% em 2017 para 20,8% em 2018. Embora as possíveis implicações de longo prazo para a saúde ainda não tenham sido determinadas, os estudos que mostram efeitos adversos imediatos à saúde estão aumentando. O que começou como uma pequena escala de estudos baseados em laboratório em células, tecidos, animais e humanos, evoluiu para uma série de relatos de casos clínicos, incluindo lesão pulmonar aguda, envenenamento, alergias, acidentes de explosão e queimaduras. O primeiro caso de lesão pulmonar relacionada ao cigarro eletrônico foi um caso de pneumonia lipoide publicado em 2012, além disso, de 2012 a 2015, 277 incidentes de envenenamento foram notificados aos Centros Nacionais de Intoxicação da União Europeia (EU) e

Parecer USP - OS 02/2022- PARTE I GGTAB (Impactos à saúde) (2782261) SEI 25351.911221/2019-74 / pg. 3770

incidentes de envenenamento igualmente elevados em incidência foram relatados pelos centros de envenenamento dos EUA (1).

Embora em alguns países, incluindo o Reino Unido, o cigarro eletrônico seja usado como um produto de redução de danos para ajudar na cessação do tabagismo, a gravidade do surto de lesão pulmonar aguda em 2019 nos EUA, afetando principalmente adolescentes e adultos jovens, foi inesperada. Tendo sido atribuído o termo Lesão Pulmonar Aguda E-Vaping (EVALI), anteriormente denominado Lesão Pulmonar Associada a Vaping (VpALI) ou Lesão Pulmonar Associada a Vaping (VAPI), e também uma Classificação Internacional de Doenças (CID) 10 foi definida neste curto período, e a síndrome continua sob intenso escrutínio científico e investigações diagnósticas (1).

Em outubro de 2019, os Centros de Controle e Prevenção de Doenças (CDC) emitiram um relatório que clamava por uma maior conscientização do médico, recomendava a melhor abordagem dos casos possíveis e definia os seguintes critérios para o diagnóstico de EVALI: "Vaping" ou "dabbing" em 90 dias antes dos sintomas, opacidades pulmonares na radiografia de tórax ou opacidades em vidro fosco na tomografia computadorizada (TC) de tórax, painel infeccioso e imunológico negativo, exclusão de diagnósticos alternativos. O relatório do CDC emitido em janeiro de 2020 mostrou que o acetato de vitamina E foi identificado como um possível fator causal para EVALI, no entanto, a contribuição de outros produtos químicos ainda não foi determinada. Os efeitos respiratórios, envenenamentos, queimaduras, aparecimento radiológico de lesões pulmonares e achados histológicos são alguns dos aspectos que serão abordados a seguir(1).

OBJETIVO

Este produto (OS 02/2022 GGTAB – Parte 1 – Impacto à saúde – Atualização OS 003/2020) tem como objetivo principal responder às seguintes dúvidas (6 questões problema):

1. Quais são os riscos e impactos à saúde dos Dispositivos Eletrônicos para Fumar – DEF (cigarros eletrônicos com refis líquidos, sistemas pods, vaporizadores de ervas, produtos de tabaco aquecido e produtos híbridos) conhecidos até o momento?

Parecer USP - OS 02/2022- PARTE I GGTAB (Impactos à saúde) (2782261) SEI 25351.911221/2019-74 / pg. 3771

2. Quais as diferenças entre os possíveis riscos e impactos à saúde que o uso dos DEF pode representar para fumantes, não fumantes e ex-fumantes, bem como para crianças, adolescentes, adultos, idosos e para gestantes?

3. Quais seriam os riscos e os impactos agudos, crônicos e subcrônicos conhecidos destes produtos?

4. Quais são os riscos e impactos à saúde dos sais de nicotina utilizados em alguns tipos de DEF?

5. Quais são os riscos e impactos à saúde da utilização de substâncias e plantas psicotrópicas e entorpecentes por meio dos DEF?

6. Quais são os riscos e impactos à saúde causados pelos aditivos de aroma e sabor presentes nos líquidos utilizados nos DEF?

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 nas diferentes populações.

Critérios de elegibilidade dos estudos selecionados

Os critérios de elegibilidade para este produto (OS 02/2022 GGTAB – Parte 1 – Impacto à saúde – Atualização OS 003/2020) foram:

- Pacientes (crianças, adolescentes, jovens, jovens adultos, adultos, gestantes) expostos ou em uso de dispositivos de fumar;
- As intervenções de “heat-not-burn” apesar de incluídas nos DEFs não serão avaliadas com profundidade e totalidade, devendo sê-lo em outra avaliação específica e dedicada ao tema;
- 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

Parecer USP - OS 02/2022- PARTE I GGTAB (Impactos à saúde) (2782261) SEI 25351.911221/2019-74 / pg. 3772

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)[2], Centers for Disease Control and Prevention (CDC)[3], World Health Organization (WHO)[4], European Medicine Agency (EMEA)[5], Public Health Agency of Canada (Canada.ca)[6], Australian Government Departament of Health[7], Public Health England[8], National Health System (NHS)[9]].

Estratégias de busca utilizadas (por fontes de informação acessadas)

Medline
((Smoking Devices OR Smoking Device) OR (Electronic Nicotine Delivery Systems OR (Electronic Cigarettes OR Electronic Cigarette OR E-Cigarettes OR E Cigarettes OR E-Cigarette OR E Cigarette OR E Cig OR E-Cigs OR E Cigs OR E-Cig) OR (Vaping OR Vape OR Vapes))

Embase
(Electronic Cigarettes OR Electronic Cigarette OR E-Cigarettes OR E Cigarettes OR E-Cigarette OR E Cigarette OR E Cig OR E-Cigs OR E Cigs OR E-Cig)

Lilacs, Central Cochrane e Busca cinzenta
(Electronic Cigarettes OR Electronic Cigarette)

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 de dispositivos eletrônicos para fumar.

Parecer USP - OS 02/2022- PARTE I GGTAB (Impactos à saúde) (2782261) SEI 25351.911221/2019-74 / pg. 3773

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. 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);
- As intervenções de “heat-not-burn” apesar de recuperadas nas estratégias de busca utilizadas para os DEFs, não serão incluídas e avaliadas com profundidade e totalidade neste produto, devendo sê-lo em outra avaliação e produto específicos e dedicados ao tema.

Risco de vieses da evidência incluída

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

Parecer USP - OS 02/2022- PARTE I GGTAB (Impactos à saúde) (2782261) SEI 25351.911221/2019-74 / pg. 3774

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 [10];
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[11] e Joanna Briggs [12], 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 [13] 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

Parecer USP - OS 02/2022- PARTE I GGTAB (Impactos à saúde) (2782261) SEI 25351.911221/2019-74 / pg. 3775

evidência nesta atualização, modificando a síntese ou sua qualidade já expresso na OS 003/2020, esta será mantida com a observação **"Inalterada"**.

Resultados

Foram recuperados nas bases de informação científica virtuais um total de **31.612**, sendo na base Medline 30.752 publicações, na Embase 251, na Lilacs 39 e na Central Cochrane 570. Após avaliação inicial pelo título foram selecionados **5.532** trabalhos. Destes e nas buscas manual e cinzenta foram incluídos para sustentar esta avaliação (OS 02/2022 GGTAB – Parte 1 – Impacto à saúde – Atualização OS 003/2020) **99 trabalhos**[1,14-111], sendo 77 na atualização. Os estudos recuperados, selecionados, incluídos e excluídos (com motivos) no processo de atualização estão dispostos na Tabela 1/OS 02/2022 – Parte 1 (atualização OS 03/2020). O processo de recuperação, seleção, inclusão e exclusão está ilustrado no diagrama de fluxo (Figura 1/ OS 02/2022 – Parte 1 (atualização OS 03/2020)). Os motivos de exclusão da OS 03/2020 foram explicitados em tabelas previamente enviadas junto ao documento original.

RESULTADOS POR QUESTÃO PROBLEMA

Para sustentar estes resultados foram incluídos 99[1,14-111] estudos avaliando pacientes em uso de dispositivos eletrônicos para fumar, em relação ao aspecto: impactos à saúde. Sendo incluídos por questão nesta atualização: questão 1: 25 artigos; questão 2: 26; questão 3: 12; questão 4: 2; questão 5: 11; questão 6: 1.

Questão 1

Quais são os riscos e impactos à saúde dos Dispositivos Eletrônicos para Fumar – DEF (cigarros eletrônicos com refis líquidos, sistemas pods, vaporizadores de ervas, produtos de tabaco aquecido e produtos híbridos) conhecidos até o momento?

Os casos de eventos adversos associados aos DEFs podem ser classificados em injúrias clínicas, envenenamentos e lesões traumáticas. Os casos médicos podem ser categorizados em respiratórios, cardiovasculares, alérgicos, autoimunes e de efeito no metabolismo de medicamentos, entre outros; as

Parecer USP - OS 02/2022- PARTE I GGTAB (Impactos à saúde) (2782261) SEI 25351.911221/2019-74 / pg. 3776

intoxicações podem ser classificadas em acidentais e suicidas, e as lesões traumáticas em explosões e queimaduras [1].

Eventos adversos respiratórios

Revisão sistemática de eventos adversos com o uso de DEFs selecionou 58 casos respiratórios, onde o diagnóstico mais comum foi EVALI. O segundo diagnóstico mais comum incluiu pneumonia em organização/bronquiolite obliterante com pneumonia em organização (BOOP) / bronquiolite respiratória ou pneumonia lipoide. Em alguns casos, a vaporização determinou pneumotórax ou agravou a asma pré-existente. Outros diagnósticos incluíram pneumonia eosinofílica; combinação de pneumonia em organização e lipoide; pneumonite de hipersensibilidade; hemorragia alveolar difusa (DAH); síndrome da angústia respiratória aguda (ARDS); combinação de SDRA, pneumonia em organização e dano alveolar difuso (DAD); epiglotite; e EVALI associado a asma. A maioria (60%) dos pacientes era previamente saudável. A maioria era do sexo masculino (80%), com idade mediana de 23 anos e intervalo interquartil (IQR) de 19 a 33 anos. A pessoa mais jovem tinha 14 anos, e a pessoa mais velha tinha 64 anos. Enquanto em 60% dos casos a substância utilizada foi exclusivamente produtos de Cannabis, ou Cannabis e nicotina em combinação, ou Cannabis e líquido desconhecido, ou exclusivamente nicotina. O sintoma clínico mais comum foi dispneia (80%), tosse (60%), sua combinação (dispneia e tosse) (60%) e febre (40%). Dos pacientes, 60% apresentaram contagem elevada de leucócitos. Os achados mais comuns na tomografia de tórax foram opacidades em vidro fosco (GGO) (40%) ou GGO com consolidação (10%). Alguns casos (20%) necessitaram de cânula nasal de alto fluxo (HFNC), outros de intubação/ventilação mecânica (30%) e de oxigenação por membrana extracorpórea (ECMO) (15%). O lavado broncoalveolar (BAL) foi positivo para macrófagos carregados de lipídios (LLMs) em 40% dos casos submetidos à broncoscopia, e a biópsia transbrônquica fez diagnóstico de pneumonia em organização em 10% dos pacientes. Alguns foram submetidos a biópsia pulmonar aberta. A maioria (80%) foi tratada com administração de corticosteroides, enquanto 40% dos casos também receberam antibióticos. A maioria dos pacientes se recuperou e teve alta para casa (90%), alguns pacientes foram hospitalizados novamente por exacerbação da asma, outros

Parecer USP - OS 02/2022- PARTE I GGTAB (Impactos à saúde) (2782261) SEI 25351.911221/2019-74 / pg. 3777

apresentaram anormalidades persistentes nos testes de função pulmonar, também com necessidade de reabilitação de longo prazo, necessidade de atendimento psiquiátrico, e ocorrência de morte [1].

Relatórios do Centers of Disease Control and Prevention dos EUA (CDC) sobre casos respiratórios [1]

Desde o início do surto de EVALI, o CDC publicou vários relatórios em um esforço para fornecer orientação aos profissionais de saúde e ajudá-los a identificar pacientes com sintomas EVALI, descrevendo as características dos pacientes e definindo possíveis fatores de risco associados a EVALI. De acordo com relatório recente do CDC publicado (2020), 2.668 pacientes EVALI foram hospitalizados nos EUA e relatados ao CDC [1].

Alergia

Há relatos de dermatite alérgica de contato ao níquel, sendo a maioria dos pacientes do sexo feminino (60%), com cerca de 30 a 50 anos de idade. Para todos os casos, a dermatite foi tratada evitando o uso do dispositivo [1].

Colite Ulcerativa

Há também relatos de casos para os quais o E-cig estava associado à colite ulcerosa, com melhora da colite ulcerativa após o início do cigarro eletrônico, ou recidiva após a mudança de combustível para cigarro eletrônico [1].

Diagnósticos adicionais e efeitos à saúde com o uso de cigarro eletrônico

Outros órgãos ou sistemas podem sofrer injúrias associadas aos DEFs, como casos orais: língua *villosa nigra*, erupção liquenoide, úlcera necrótica e uvulite aguda; casos com comprometimento de enxertos de pele; casos de eventos coronários em homens de 16 e 24 anos; caso de enterocolite necrosante neonatal devido à exposição intra-útero e caso de policitemia.

Envenenamento [1]

Casos de intoxicações por nicotina com o uso de DEFs podem ser identificados em todo o mundo (EUA, Coreia, Reino Unido, Itália, Alemanha, Polônia, Dinamarca, Canadá, China, França, Japão, Holanda, Coreia do Sul, Suíça e Turquia). Os envenenamentos são causados por ingestão acidental (30%) ou

Parecer USP - OS 02/2022- PARTE I GGTAB (Impactos à saúde) (2782261) SEI 25351.911221/2019-74 / pg. 3778

intencional (50%) de E-líquido, injeção intravenosa de E-líquido (20%) ou ingestão e injeção (5%). A ingestão acidental foi observada apenas em crianças com idade mediana de 2 anos (IQR: 0,85–4) e principalmente em mulheres (80%). A concentração de nicotina ingerida variou entre 8,2 mg e 60 mg. Crianças necessitaram de internação em unidade de terapia intensiva (UTI) e intubação, enquanto a maioria das crianças não necessitou de tratamento invasivo (60%). O desfecho mais grave foi óbito (25%), seguido de complicações auditivas (10%), enquanto a maioria dos casos teve alta hospitalar sem complicações (65%). As tentativas de suicídio (ou seja, ingestão e injeção de e-líquido) foram principalmente por adultos com idade mediana de 27 anos (IQR: 22-36). A ingestão total de nicotina variou de 2.100 mg a 128,8 mg. A admissão na UTI foi necessária em 30% dos casos, incluindo intubações. O tratamento mais comum foi a administração de carvão ativado. Tiveram alta hospitalar 30% dos pacientes sem complicações, alguns casos melhoraram sem informações adicionais, houve um caso que permaneceu semicomatoso sem consciência e 30% dos casos foram fatais (50% das mortes no hospital e 50% no local) [(1)].

Entre 2010–2013, os Centros de Intoxicação dos EUA receberam 1.700 ligações relacionadas à exposição a cigarros eletrônicos, entre 2010–2014 as ligações foram 2.405, enquanto entre 2010–2018 as ligações foram de 17.358. No Texas, os Centros de Intoxicação receberam 225 ligações entre 2009–2014, enquanto em Utah 52 casos foram relatados como tendo sido envenenados por um canabinoide sintético em 2017–2018. Entre 2012–2015, 277 chamadas foram feitas para 10 Centros de Intoxicação de Países Europeus, enquanto no Reino Unido, entre 2008-2016, 278 chamadas foram feitas para o Serviço Nacional de Informação sobre Venenos (NPIS) em relação a crianças menores de 16 anos. Entre 2012–2018, 148 casos de exposição aguda à cigarros eletrônicos foram notificados ao Centro de Informações Toxicológicas da República Tcheca. Por fim, estimativa das intoxicações em menores de 5 anos entre 2013–2017 foram de 4.745 casos, e só em 2018 de 885 casos [(1)].

Parecer USP - OS 02/2022- PARTE I GGTAB (Impactos à saúde) (2782261) SEI 25351.911221/2019-74 / pg. 3779

Uso indevido de E-líquido [1]

O uso indevido acidental de E-líquido foi apresentado em dois relatos de caso que confundiram o frasco de e-líquido com colírio, resultando em queimadura de córnea [1].

Lesão causada pela queda com cigarro eletrônico na boca [1]

Um relato de caso de um homem nos EUA que caiu enquanto estava com seu e-cigarro na boca, resultando em internação em UTI, traqueostomia e colocação de sonda de alimentação, que foi necessária mesmo no seguimento de 6 meses[1].

Lesão Traumática [1]

Foram identificados 126 casos de lesões, sendo a maioria dos ferimentos foi causada por explosão (50%), incluindo 48 dispositivos montados, 20 baterias auto-explodidas e 14 sem especificação. A segunda lesão mais comum foram as queimaduras térmicas (20%) causadas por autocombustão de baterias, autocombustão de dispositivos montados, explosão de dispositivos, auto ativação de cigarro eletrônico no bolso e ignição induzida por um acidente de motocicleta. Uma combinação de explosão e queimadura térmica causada pela explosão do dispositivo montado (6%) foi a 3ª causa mais comum de lesão. A grande maioria dos casos ocorreu nos EUA (80%), do sexo masculino (95%) com mediana de idade de 28 anos. As áreas corporais mais comumente afetadas foram as coxas (70%), seguidas pelas mãos (40%). Cerca de 20% dos casos sofreram lesões faciais, incluindo lesões oculares. Informações sobre a área total de superfície queimada (TBSA) foram fornecidas para a maioria dos casos (80%), com TBSA mediano de 4% (IQR: 2–6%). O enxerto de pele foi realizado em 30% dos pacientes, incluindo aqueles que necessitaram de enxerto e excisão de pele, além de amputação de dedo, remoções de corpo estranho, e pequenos procedimentos cirúrgicos. A maioria dos casos (80%) teve alta sem complicações adicionais, enquanto para os demais, as complicações incluíram amputação, dor nas costas, transtorno de estresse pós-traumático (PTSD), dor e cicatrizes, cicatrizes, fotofobia, complicações oculares, dentais e neurológicas, bem como encaminhamento para o centro de queimados.

Parecer USP - OS 02/2022- PARTE I GGTAB (Impactos à saúde) (2782261) SEI 25351.911221/2019-74 / pg. 3780

Os participantes que completaram os módulos de pré-diabetes e cigarro eletrônico da pesquisa do Sistema de Vigilância de Fatores de Risco Comportamentais (2016−2018) foram incluídos neste estudo. As informações sobre o uso de cigarro eletrônico foram coletadas perguntando: Você já usou um cigarro eletrônico ou outro produto eletrônico “vaping”, mesmo que apenas uma vez, em toda a sua vida? Definimos usuários únicos de cigarro eletrônico como usuários atuais de cigarro eletrônico que nunca são usuários de cigarros combustíveis, e usuários duplos foram definidos como usuários atuais de cigarros eletrônicos e de cigarros combustíveis. Os participantes com pré-diabetes foram identificados pela pergunta: Já foi informado por um médico ou outro profissional de saúde que você tem pré-diabetes ou diabetes limítrofe? A regressão logística multivariada foi usada para determinar a associação entre o uso de cigarro eletrônico e pré-diabetes. Entre os 600.046 entrevistados, 28,6% dos entrevistados tinham menos de 35 anos. A prevalência de pré-diabetes entre os usuários atuais de cigarro eletrônico, únicos e usuários duplos foi de 9,0% (95% CI = 8,6, 9,4), 5,9% (95% CI = 5,3, 6,5) e 10,2% (95% IC=9,8, 10,7), respectivamente. No modelo totalmente ajustado, os ORs para pré-diabetes foram 1,22 (95% CI = 1,10, 1,37) para usuários atuais de cigarro eletrônico e 1,12 (95% CI=1,05, 1,19) para ex-usuários de cigarro eletrônico em comparação com aqueles que nunca usaram cigarro eletrônico. Os ORs para pré-diabetes foram 1,54 (IC 95% = 1,17, 2,04) para usuários únicos de cigarro eletrônico e 1,14 (IC 95% = 0,97, 1,34) para usuários duplos. O pré-diabetes tem sido uma grande preocupação para os pesquisadores e profissionais de saúde pública devido à sua crescente prevalência. O relatório de estatísticas nacionais de diabetes do Centers for Disease Control apresentou dados impressionantes de que 1 em cada 3 adultos dos EUA tem pré-diabetes. No entanto, o pré-diabetes é reversível com o controle do estilo de vida. Este estudo faz uma recomendação convincente para direcionar a redução do uso de cigarros eletrônicos e a educação de jovens adultos como uma estratégia terapêutica de gestão do estilo de vida para a redução do risco de diabetes. Neste representante nacional de adultos dos EUA, este estudo relatou a prevalência de pré-diabetes e encontrou uma associação positiva entre o uso anterior e atual de cigarro eletrônico e as chances de pré-diabetes. Essas descobertas podem orientar pesquisadores, profissionais de saúde e reguladores sobre o risco de pré-diabetes entre

Parecer USP - OS 02/2022- PARTE I GGTAB (Impactos à saúde) (2782261) SEI 25351.911221/2019-74 / pg. 3781

usuários de cigarros eletrônicos, principalmente entre adultos jovens. Estudos futuros são necessários para explorar os efeitos de longo prazo dos cigarros eletrônicos na saúde em estudos prospectivos[35].

Inscrevemos prospectivamente pacientes com EVALI de dois sistemas de saúde. Avaliamos os resultados 1 ano após o início do EVALI usando instrumentos validados que medem função cognitiva, depressão, ansiedade, estresse pós-traumático, incapacidade respiratória, infecção por doença de coronavírus (COVID-19), função pulmonar e comportamentos de vaporização. Usamos regressão multivariada para identificar fatores de risco de comportamentos vaping pós-EVALI e para identificar se a admissão na unidade de terapia intensiva (UTI) estava associada a sintomas cognitivos, respiratórios ou de humor. Setenta e três pacientes completaram 12 meses de acompanhamento. A maioria dos pacientes era do sexo masculino (66,7%), jovem (idade média de 31 ± 11 anos) e branca (85%) e não precisou de internação em UTI (59%). Aos 12 meses, 39% (25 de 64) apresentavam comprometimento cognitivo, enquanto 48% (30 de 62) relataram limitações respiratórias. Os transtornos do humor eram comuns, com 59% (38 de 64) relatando ansiedade e/ou depressão e 62% (39 de 63) com estresse pós-traumático. Quatro (6,4%) de 64 relataram histórico de infecção por COVID-19. Apesar da história do EVALI, muitas pessoas continuaram a vaporizar. Apenas 38% (24 de 64) relataram parar de fumar e fumar. A idade mais jovem foi associada ao comportamento vaping reduzido após EVALI (odds ratio, 0,93; P = 0,02). A internação na UTI não foi associada a comprometimento cognitivo, dispneia ou sintomas de humor. Os pacientes com EVALI, apesar de jovens, geralmente apresentam incapacidade respiratória significativa a longo prazo; comprometimento cognitivo; sintomas de depressão, ansiedade, estresse pós-traumático; e vaping persistente[36].

Conduzimos um estudo de três braços de centro único comparando cigarros combustíveis com cigarros eletrônicos JUUL com a tecnologia antiga e nova. Recrutamos 32 participantes que eram fumantes ativos (n = 15) ou vapers (n = 17) e realizamos um total de 39 medições antes e 5, 15 e 30 minutos depois que os participantes fumaram um cigarro combustível ou vaporizaram um cigarro

Parecer USP - OS 02/2022- PARTE I GGTAB (Impactos à saúde) (2782261) SEI 25351.911221/2019-74 / pg. 3782

eletrônico JUUL com a nova ou velha tecnologia. As medidas incluíram pressão arterial periférica e central e parâmetros de rigidez arterial, incluindo velocidade de onda de pulso e aumento do índice. A pressão arterial sistólica periférica, a pressão arterial central e a pulsação periférica aumentaram significativamente em todos os três grupos (cada $p<0,05$). As alterações da frequência cardíaca (FC) duraram significativamente mais do que as alterações da pressão arterial. O índice de aumento e a velocidade da onda de pulso aumentaram em todos os três grupos, e uma análise multivariada de variância mostrou que os aumentos foram independentes de pressão arterial sistólica, sexo, idade, aparelho e FC. Alterações adversas comparáveis para pressão arterial, frequência cardíaca e parâmetros de rigidez arterial foram mostradas entre fumar um cigarro com filtro e usar JUUL. Em nossa interpretação, essas e principalmente as alterações da rigidez arterial podem estar associadas ao aumento do risco cardiovascular. No entanto, ainda é necessária uma avaliação de acompanhamento de longo prazo do uso de JUUL e uma comparação direta com os cigarros eletrônicos convencionais[37].

Estudos anteriores não estabeleceram claramente o risco de doença cardiovascular (DCV) entre os fumantes que mudam para o uso exclusivo de sistemas eletrônicos de administração de nicotina (ENDS). Comparamos a incidência de doenças cardiovasculares em usuários de tabaco combustível, aqueles que fizeram a transição para o uso de ENDS e aqueles que pararam de fumar com os que nunca fumaram. Este estudo de coorte prospectivo analisa cinco ondas de dados do Estudo de Avaliação Populacional de Tabaco e Saúde (PATH), Onda 1 (2013–2014) até Onda 5 (2018–2019). A incidência de doença cardiovascular (DCV) foi capturada em três intervalos (ondas 1 a 3, ondas 2 a 4 e ondas 3 a 5). Os participantes eram adultos (40 anos ou mais) sem histórico de DCV nas duas primeiras ondas de qualquer intervalo. Mudança no status de uso de tabaco, de uso exclusivo nos últimos 30 dias de qualquer produto de tabaco combustível para uso exclusivo de ENDS nos últimos 30 dias, uso duplo de ENDS nos últimos 30 dias e tabaco combustível, ou nenhum uso de qualquer tabaco nos últimos 30 dias, entre as duas primeiras ondas de um intervalo foram usadas para prever o início de DCV entre a segunda e a terceira ondas no intervalo. A incidência de DCV foi definida como um novo autorrelato de ter sido

Parecer USP - OS 02/2022- PARTE I GGTAB (Impactos à saúde) (2782261) SEI 25351.911221/2019-74 / pg. 3783

informado por um profissional de saúde que tinha insuficiência cardíaca congestiva, acidente vascular cerebral ou infarto do miocárdio. As análises de equação de estimativa generalizada (GEE) combinaram 10.548 observações em intervalos de 7.820 entrevistados elegíveis. No geral, houve 191 observações de DCV entre 10.548 observações totais (1,7%, erro padrão (EP) = 0,2), com 40 entre 3.014 nunca usuários de tabaco (1,5%, SE = 0,3). Em modelos multivariáveis, a incidência de DCV não foi significativamente diferente para nenhum grupo de usuários de tabaco em comparação com os que nunca fumaram. Houve 126 observações de DCV entre 6.263 usuários contínuos exclusivos de tabaco combustível (razão de chances ajustada [AOR] = 1,44; intervalo de confiança (IC) de 95%. Em conclusão, não encontramos evidências que sugerissem que a transição para o uso exclusivo de ENDS altera as chances de incidência de DCV após um ano, embora esta análise tenha sido baseada em um tamanho de amostra limitado e um intervalo de acompanhamento relativamente curto. usuários, a incidência de DCV não parece mudar significativamente. É possível que ondas adicionais de dados do PATH Study, combinadas com informações de outras grandes coortes longitudinais com rastreamento cuidadoso dos padrões de uso de ENDS, possam ajudar a esclarecer ainda mais essa relação[38].

Foi realizada uma revisão retrospectiva de 12 casos de EVALI internados no Bristol Meyers Squibb Children's Hospital entre fevereiro de 2020 e junho de 2020. A idade dos pacientes variou de 14 a 19 anos. Eram seis machos e seis fêmeas. Três pacientes tinham histórico de ansiedade, depressão ou outro transtorno psiquiátrico/de saúde mental, 9 apresentavam perfil de coagulação prolongado (tempo de protrombina, tempo de tromboplastina parcial e/ou Razão Normalizada Internacional) e 11 apresentavam marcadores inflamatórios elevados. Oito necessitaram de suporte respiratório. Todos os 12 foram negativos para SARS - CoV - 2 PCR. Quatro foram testados para anticorpos IgG e foram negativos. Como esses casos foram admitidos descartando a infecção por COVID, o tratamento inicial incluiu hidroxicloroquina. Os esteroides foram iniciados somente após SARS - CoV - 2 PCR ter se mostrado negativo. O tetraidrocanabinol urinário foi positivo em todos os casos. Os achados de radiografia e tomografia computadorizada de tórax mostraram opacidades em

Parecer USP - OS 02/2022- PARTE I GGTAB (Impactos à saúde) (2782261) SEI 25351.911221/2019-74 / pg. 3784

vidro fosco. As características clínicas e radiológicas são semelhantes nas infecções por EVALI e SARS - CoV - 2. Os marcadores inflamatórios estão elevados em ambas as condições. É importante um histórico detalhado de uso social e de substâncias em pacientes que apresentam doença semelhante à pneumonia por COVID "típica". A EVALI deve ser decidida precocemente para iniciar o tratamento adequado. Dada a pandemia em curso, os pediatras e outros profissionais de saúde precisam estar cientes de outras condições que podem se disfarçar de SARS - CoV – 2[39].

Determinar se existe uma associação entre o uso de cigarro eletrônico e deficiência visual na população adulta dos Estados Unidos. Transversal. Neste estudo de levantamento populacional, revisamos 1.173.646 adultos ≥18 anos de idade de todos os 50 Estados Unidos e 3 territórios dos EUA com respostas autorrelatadas ao Sistema de Vigilância de Fatores de Risco Comportamentais (BRFSS) 2016-2018 do Centro de Controle e Prevenção de Doenças. pesquisa telefônica anual. Analisamos o uso de cigarro eletrônico (atual, anterior ou nunca), conforme avaliado pelas perguntas: "Você já usou um cigarro eletrônico ou outro produto eletrônico vaping, mesmo que apenas uma vez, em toda a sua vida?" e "Agora você usa cigarros eletrônicos ou outros produtos eletrônicos vaping todos os dias, alguns dias ou não usa?" O desfecho primário foi a deficiência visual, definida como um resultado binário "sim" ou "não" para a pergunta: "Você é cego ou tem sérias dificuldades para enxergar, mesmo usando óculos?" Depois de excluir os dados ausentes, havia 1.173.646 participantes. A razão de chances ajustada de deficiência visual em usuários atuais de cigarro eletrônico em comparação com nunca usuários de cigarro eletrônico foi de 1,34 (intervalo de confiança [IC] de 95% 1,20-1,48) e em ex-usuários de cigarro eletrônico foi de 1,14 (IC de 95% 1,06- 1.22). No subgrupo de 662.033 nunca usuários de cigarros tradicionais (pesado de 59,6% da população do estudo), o odds ratio ajustado de deficiência visual em usuários atuais de cigarros eletrônicos em comparação com nunca usuários de cigarros eletrônicos foi de 1,96 (95% CI 1,48-2,61) e em ex-usuários de cigarros eletrônicos foi de 1,02 (95% CI 0,89-1,18). Atual em comparação com nunca o uso de cigarro eletrônico foi associado a uma maior chance de deficiência visual na população BRFSS 2016-2018, independentemente do uso tradicional de cigarro[40].

Parecer USP - OS 02/2022- PARTE I GGTAB (Impactos à saúde) (2782261) SEI 25351.911221/2019-74 / pg. 3785

Realizamos um estudo transversal retrospectivo usando o banco de dados NHANES de 2015 a 2018. Avaliamos história de câncer (MCQ220), tipo de câncer (MCQ230a) e tabagismo (cigarro eletrônico: SMQ900 ou SMQ905 e tabagismo tradicional: SMQ020) usando questionários. Realizamos modelos de regressão logística multivariada para encontrar a associação do uso de cigarro eletrônico, tabagismo tradicional e não tabagismo com câncer após o ajuste para variáveis de confusão. Um total de 154.856 participantes foram incluídos, dos quais 5% eram usuários de cigarros eletrônicos, 31,4% eram fumantes tradicionais e 63,6% eram não fumantes. Há uma maior prevalência de uso de cigarro eletrônico entre os participantes mais jovens, do sexo feminino (49 vs. 38) em comparação com os fumantes tradicionais (P < 0,0001). Os usuários de cigarro eletrônico têm menor prevalência de câncer em comparação com o tabagismo tradicional (2,3% vs. 16,8%; P < 0,0001), mas foram diagnosticados com câncer em uma idade mais jovem. Entre os subtipos de câncer, câncer cervical (22 vs. 2,6), leucemia (8,5 vs. 1,1), câncer de pele (não melanoma) (15,6 vs. 12,3), pele (outros) (28 vs. 10) e tireoide (10,6 vs. 2.4) tiveram maior prevalência de uso de cigarro eletrônico em comparação com fumantes tradicionais (P < 0,0001). Nossa análise de regressão mostrou que usuários de cigarro eletrônico têm risco 2,2 vezes maior de ter câncer em comparação com não fumantes (odds ratio (OR): 2,2; intervalo de confiança de 95% (IC): 2,2 - 2,3; P < 0,0001). Da mesma forma, fumantes tradicionais têm chances 1,96 maiores de ter câncer em comparação com não fumantes (OR: 1,96; IC 95%: 1,96 - 1,97; P < 0,0001). Nosso estudo descobriu que os usuários de cigarros eletrônicos tinham uma idade precoce de início do câncer, bem como maiores chances de ter câncer em comparação com os não fumantes. As mulheres tiveram maior prevalência de uso de cigarro eletrônico e os cânceres cervical, de tireoide e de pele foram mais prevalentes entre os usuários de cigarro eletrônico. Mais estudos prospectivos devem ser planejados para mitigar o risco. O efeito a longo prazo do cigarro eletrônico ainda não é conhecido, uma vez que são relativamente novos em comparação com o cigarro tradicional. Além disso, devido à maior prevalência de certos tipos de câncer no uso de cigarros eletrônicos e às consequências desconhecidas do uso de cigarros eletrônicos, são necessárias mais diretrizes sobre o uso de cigarros eletrônicos e sua

Parecer USP - OS 02/2022- PARTE I GGTAB (Impactos à saúde) (2782261) SEI 25351.911221/2019-74 / pg. 3786

associação com o câncer. O cigarro eletrônico não deve ser considerado uma alternativa segura ao tabagismo duplo ou tradicional sem evidências clínicas mais fortes sobre sua segurança[41].

Analisamos dados de pesquisas transversais nacionais: Pesquisa Nacional de Saúde e Nutrição da Coreia VI (2013-2015), VII (2016-2018) e VIII (2019). A análise de regressão logística foi realizada para avaliar a associação entre o uso de CE e CRS ou AR. De um total de 38.413 participantes, 6,4% eram ex-usuários de CE e 2,5% eram usuários atuais de CE. Ex-usuários de EC e EC atuais mostraram um OR significativamente aumentado para CRS ou AR em comparação com nunca usuários de EC. Na análise de subgrupo, o grupo "CC atual (cigarro convencional) - CE atual" e o grupo "CC atual-CE formal" tiveram um OR significativamente maior para SRC ou AR do que o grupo "CC atual-nunca CE". Além disso, ex-fumantes de CC que atualmente usam CEs apresentaram OR significativamente maior para AR do que ex-fumantes de CC sem uso de CE. O uso de CE está significativamente associado a uma alta prevalência de SRC e RA na população adulta. Esses resultados indicam que o uso de CE pode aumentar o risco de doença das vias aéreas superiores[42].

Realizamos uma revisão retrospectiva dos registros de pacientes com lesão pulmonar associada ao uso de cigarro eletrônico ou produtos vaping que receberam suporte extracorpóreo à vida. Os dados padronizados foram coletados por contato direto com centros de suporte extracorpóreo à vida. Dados relativos à apresentação, manejo ventilatório, detalhes do suporte extracorpóreo à vida e desfecho foram analisados. Esta foi uma série de casos multi-institucional e internacional com pacientes de 10 instituições diferentes em três países diferentes. Foram incluídos pacientes que preencheram os critérios para lesão pulmonar associada ao uso de cigarro eletrônico ou produto vaping confirmado (com base em critérios diagnósticos relatados anteriormente) e foram colocados em suporte de vida extracorpóreo. Os pacientes foram identificados por meio de revisão de literatura e contato direto com centros de suporte extracorpóreo à vida. Os dados foram coletados para 14 pacientes com idades entre 16 e 45 anos. Todos confirmaram o uso de vape dentro de 3 meses após a apresentação. A nicotina foi o produto vaping mais comumente usado. Todos

Parecer USP - OS 02/2022- PARTE I GGTAB (Impactos à saúde) (2782261) SEI 25351.911221/2019-74 / pg. 3787

os pacientes apresentavam sintomas respiratórios e evidência radiográfica de opacidades pulmonares bilaterais. Antibióticos IV e corticosteróides foram universalmente iniciados. Os pacientes foram intubados por 1,9 dias (intervalo, 0-6) antes do início do suporte de vida extracorpóreo. Má oxigenação e ventilação foram as indicações mais comuns para suporte de vida extracorpóreo. Cinco pacientes apresentaram evidência de disfunção ventricular ao ecocardiograma. Treze pacientes (93%) foram colocados em suporte de vida extracorpóreo venovenoso e um paciente necessitou de várias rodadas de suporte de vida extracorpóreo. A duração total do suporte extracorpóreo à vida variou de 2 a 37 dias. Treze pacientes sobreviveram à alta hospitalar; um paciente morreu de choque séptico. A lesão pulmonar associada ao uso de cigarro eletrônico ou produto vaping pode causar insuficiência respiratória refratária e hipoxemia. Esses dados sugerem que o suporte de vida extracorpóreo venovenoso pode ser uma opção de tratamento eficaz para insuficiência respiratória profunda e refratária secundária a lesão pulmonar associada ao uso de cigarro eletrônico ou produto vaping[43].

Embora o vaping seja geralmente considerado como levando a uma menor exposição a substâncias tóxicas conhecidas do que o fumo combustível, ainda há muitas incógnitas sobre o vaping de substâncias, e não é isento de riscos. O EVALI foi detectado no Canadá entre setembro de 2019 e dezembro de 2020; no entanto, foi em uma taxa muito menor e possivelmente por meio de um mecanismo diferente do EVALI nos EUA. Ao contrário dos EUA, onde o acetato de vitamina E foi identificado como um novo adulterante em produtos contendo cannabis obtidos de fontes informais, não foi identificado em quantidades suficientes em nenhum produto testado relacionado a casos de EVALI no Canadá. Embora os produtos de nicotina tenham sido usados pela maioria dos pacientes com EVALI e detectados em várias amostras de produtos, uma relação causal não pode ser assumida neste momento. Nenhum agente causador único responsável por EVALI pôde ser identificado. Como a prevalência do uso de produtos vaping contendo nicotina e cannabis aumenta no Canadá, especialmente entre os jovens que nunca fumaram anteriormente, pesquisas adicionais são necessárias para esclarecer como a mudança nos padrões de uso de produtos vaping, incluindo a frequência e a intensidade do

Parecer USP - OS 02/2022- PARTE I GGTAB (Impactos à saúde) (2782261) SEI 25351.911221/2019-74 / pg. 3788

uso, pode contribuir para danos agudos e crônicos, incluindo EVALI, dependência de nicotina ou cannabis e tendências futuras de tabagismo. Além disso, a educação continuada até o ensino fundamental de cuidados médicos, médicos do departamento de emergência e outros prestadores de cuidados de saúde primários ou ambulatórios (por exemplo, enfermeiros) é importante para manter a consciência de EVALI como um diagnóstico potencial. Os fatores que influenciam o EVALI no Canadá são provavelmente complexos e multifatoriais. Embora faltem evidências nessa área, é importante investigar os efeitos à saúde de curto e longo prazo da vaporização da nicotina e da cannabis, incluindo a possível influência na suscetibilidade a doenças infecciosas. Manter a conscientização e a vigilância para a detecção e notificação de casos de EVALI pelos profissionais de saúde é importante para capturar uma imagem completa da EVALI no Canadá e caracterizar melhor os fatores que influenciam a EVALI[44].

Este estudo teve como objetivo investigar a associação entre o uso de cigarro eletrônico (CE) e o desenvolvimento de pneumonia aguda grave na população coreana usando um banco de dados nacional. Conduzimos uma análise retrospectiva usando a vinculação de dados entre a Pesquisa Nacional de Saúde e Nutrição da Coreia (KNHANES) e o banco de dados de reivindicações administrativas do Serviço Nacional de Seguro de Saúde (NHIS). O endpoint primário deste estudo foi o desenvolvimento de pneumonia grave requerendo internação hospitalar de acordo com o uso de CE durante o período do estudo. Os desfechos secundários foram mortalidade intra-hospitalar, admissão em unidade de terapia intensiva (UTI), cuidados com o ventilador e dias de internação. A análise final incluiu 28.950 indivíduos, dos quais 578 (2,0%) eram usuários de CE. Os usuários de CE eram mais jovens e mais frequentemente do sexo masculino do que os não usuários de CE. As usuárias de CE apresentaram maior escolaridade e renda familiar e apresentaram menos comorbidades. Pneumonia grave foi observada em 37 dos 28.372 não usuários de CE (0,13%), mas não houve ocorrências de pneumonia grave em usuários de CE. A incidência de ocorrência de pneumonia não foi diferente entre os dois grupos (P = 1.000). Como a lesão pulmonar associada ao uso de cigarro eletrônico ou vaping (EVALI) provavelmente está incluída na pneumonia grave aguda que ocorre dentro de 3 meses após o uso de CE, considera-se que pode não haver

Parecer USP - OS 02/2022- PARTE I GGTAB (Impactos à saúde) (2782261) SEI 25351.911221/2019-74 / pg. 3789

pacientes com EVALI na Coréia durante o período de investigação. Um estudo prospectivo de grande escala é necessário para avaliar a associação entre o uso de CE e lesão pulmonar aguda[45].

Este estudo descreve respostas atitudinais e comportamentais ao EVALI entre usuários de cigarros eletrônicos adultos jovens. Em outubro e novembro de 2019, sete grupos focais foram realizados com jovens usuários de tabaco universitários de duas universidades públicas de quatro anos na Califórnia. Os grupos focais incluíram perguntas sobre conhecimento e reação às notícias da EVALI e como as notícias afetaram o uso do produto. Textos de usuários atuais de cigarros eletrônicos foram extraídos para desenvolver descrições fenomenológicas texturais e estruturais individuais do uso de cigarros eletrônicos para 38 indivíduos, que foram usadas para criar uma experiência composta de uso de cigarros eletrônicos à luz do EVALI. As experiências indicaram que os usuários de cigarros eletrônicos estavam cientes das informações sobre o EVALI e receberam informações de várias fontes. As informações foram filtradas quanto à legitimidade das reclamações de EVALI e causas de EVALI. Racionalizações de risco foram desenvolvidas para avaliar o dano potencial do uso contínuo de cigarros eletrônicos e forneceram raciocínio para respostas comportamentais ao EVALI. O dano emergente associado ao EVALI levou os usuários de cigarros eletrônicos a se envolverem em um processo cognitivo que resultou no emprego de uma série de racionalidades para justificar o uso continuado. A EVALI representa a experiência de evento adverso em larga escala mais grave e divulgada associada ao uso de cigarros eletrônicos. Apesar das informações existentes sobre os danos à saúde do uso de cigarros eletrônicos e recomendações para interromper o uso durante o surto de EVALI, os adultos jovens neste estudo justificaram o uso continuado por meio de processos cognitivos que vinculam informações sobre EVALI ao seu próprio comportamento. No entanto, outros impactos adversos à saúde associados à absorção e uso de cigarros eletrônicos (por exemplo, envenenamento, danos no desenvolvimento do cérebro do adolescente e danos relacionados à dependência e exposição prolongada à nicotina) também requerem mais estudos no contexto da filtragem de informações e racionalizações de risco para desenvolver futuras intervenções e mensagens de saúde pública. À medida que

Parecer USP - OS 02/2022- PARTE I GGTAB (Impactos à saúde) (2782261) SEI 25351.911221/2019-74 / pg. 3790

surgem esforços para monitorar e abordar futuros eventos adversos relacionados ao cigarro eletrônico e possíveis novos casos de EVALI, as campanhas de saúde pública para aumentar a conscientização podem se beneficiar da incorporação de racionalidades de risco situacional para minimizar danos potenciais e ser combinadas com maior acesso e conscientização sobre e- serviços de cessação do cigarro entre esta população crítica[46].

Em agosto de 2019, a Divisão de Saúde Pública da Carolina do Norte (NCDPH) começou a investigar casos de lesão pulmonar associada ao uso de cigarro eletrônico (EVALI) como parte de uma resposta nacional. Descrevemos achados clínicos, epidemiológicos e laboratoriais de pacientes EVALI da Carolina do Norte. O NCDPH solicitou que os médicos relatassem casos de doença respiratória ou infiltrados pulmonares bilaterais ou opacidades em pacientes que relataram usar produtos de cigarro eletrônico ou vaping e não apresentavam infecção ou diagnósticos alternativos plausíveis. Revisamos registros médicos, entrevistamos pacientes e testamos produtos vaping em busca de substâncias. Durante 13 de agosto de 2019 a 18 de fevereiro de 2020, 78 casos de EVALI foram relatados na Carolina do Norte. A idade mediana dos casos foi de 24 anos (intervalo: 13–72 anos); 49 (63%) pacientes eram do sexo masculino. Os sintomas incluíram tosse (n = 70; 90%), falta de ar (n = 66; 85%) e sintomas gastrointestinais (n = 63; 81%). Setenta e cinco pacientes (96%) foram hospitalizados, 32 (41%) necessitaram de cuidados intensivos e 12 (16%) necessitaram de ventilação mecânica; nenhum morreu. Entre os 20 pacientes entrevistados, a maioria relatou uso de tetrahidrocanabinol (THC) (n = 16; 80%) ou produtos contendo nicotina (n = 14; 70%). Todos obtiveram produtos contendo THC de fontes informais, como familiares, amigos ou traficantes, já que o THC é ilegal na Carolina do Norte. Entre 82 produtos testados, 74 (90%) continham THC, ou canabinol; 54 (66%) continham acetato de vitamina E. Em conclusão, nossas descobertas apoiam as recomendações do CDC de que as pessoas não devem usar produtos de cigarro eletrônico ou vaping contendo THC, principalmente de fontes informais, como amigos, familiares ou revendedores pessoais. No entanto, fontes informais são prováveis na Carolina do Norte, uma vez que os produtos que contêm THC são ilegais no estado. O acetato de vitamina E não deve ser adicionado a produtos de cigarro eletrônico

Parecer USP - OS 02/2022- PARTE I GGTAB (Impactos à saúde) (2782261) SEI 25351.911221/2019-74 / pg. 3791

ou vaping. Além do EVALI, o uso de produtos contendo THC tem sido associado a uma ampla gama de efeitos à saúde, particularmente com uso frequente prolongado. A melhor maneira de evitar efeitos potencialmente nocivos é não usar produtos de cigarro eletrônico ou vaporizadores que contenham THC. As pessoas que se envolvem no uso contínuo de THC que leva a prejuízo ou sofrimento significativo devem procurar tratamento baseado em evidências de um profissional de saúde. O NCDPH está trabalhando para integrar o tratamento de uso de substâncias baseado em evidências aos sistemas de saúde e de saúde comportamental. Embora tenhamos identificado ansiedade e depressão em um subconjunto de pacientes EVALI da Carolina do Norte, não se sabe se eles estão relacionados ao uso de THC nessa população e como o tratamento de saúde comportamental afetaria o EVALI. Independentemente disso, políticas e sistemas baseados em evidências e mudanças ambientais podem ser importantes para mudanças comportamentais nessa população. Os produtos de cigarro eletrônico ou vaping nunca devem ser usados por jovens, adultos jovens ou mulheres grávidas. Além disso, os adultos que atualmente não usam produtos de tabaco não devem começar a usar produtos de cigarro eletrônico ou vaping. As terapias de reposição de nicotina aprovadas pela FDA, bem como o aconselhamento de saúde comportamental de um profissional de saúde, devem ser as intervenções de primeira linha para ajudar as pessoas a parar de fumar[47].

Em 5 de setembro de 2019, com base nas observações iniciais de nosso laboratório, o NYSDOH anunciou uma atualização em sua investigação sobre doenças pulmonares associadas ao vaping e emitiu o primeiro aviso de saúde pública do país sobre VEA depois que altas concentrações de VEA foram encontradas nos dispositivos vaping recuperados de pacientes EVALI. Em menos de 2 anos desde então, analisamos 284 amostras de 83 casos de EVALI no estado de Nova York. Embora o número geral de casos de EVALI no estado de Nova York tenha diminuído bastante ao longo do tempo, observamos taxas notavelmente semelhantes de positividade de VEA e níveis de conteúdo de VEA em fluidos vaping associados a casos, como fizemos nos resultados iniciais que levaram ao alerta de saúde. Não se sabe se as amostras mais recentes contendo VEA, por exemplo, recebidas em junho de 2021, representam estoque remanescente de produtos ilícitos que estão aparecendo lentamente no mercado

Parecer USP - OS 02/2022- PARTE I GGTAB (Impactos à saúde) (2782261) SEI 25351.911221/2019-74 / pg. 3792

negro ou se ainda há uso limitado de VEA como diluente. Neste estudo estendido, 132 (65%) dos fluidos vaping de cannabis recuperados de pacientes EVALI continham VEA, e para casos EVALI em que um ou mais produtos vaping de cannabis foram submetidos ao laboratório para análise, 84% do tempo pelo menos um Fluido contendo VEA estava entre as amostras recebidas. Esses resultados continuam a apoiar a hipótese inicial de que o VEA é causador da EVALI. Deve-se notar que apenas as amostras de fluido vaping recuperadas no momento do diagnóstico e hospitalização foram analisadas neste estudo. Embora isso possa fornecer um instantâneo da exposição química do paciente, os fluidos que foram causalmente relacionados ao início da condição podem não ter sido enviados ao laboratório para análise. Uma vez que os produtos vaping de cannabis associados ao caso seriam ilegais no momento do uso, pode ter havido um subenvio de produtos vaping de cannabis para análise pelos pacientes em favor de produtos de nicotina disponíveis comercialmente. Apesar dessas limitações potenciais, a associação de EVALI com o uso de produtos vaping de cannabis contendo VEA é forte. A evidência mais convincente para o papel do VEA no EVALI veio das análises de fluidos de lavagem broncoalveolar de pacientes com EVALI. O acetato de vitamina E foi identificado no fluido BAL obtido de 48 dos 51 pacientes (94%) de 16 estados, mas não no fluido obtido do grupo de comparação saudável. Como o VEA pode causar a condição de EVALI não está totalmente claro; no entanto, existem estudos mecanísticos que apresentam vários mecanismos plausíveis para a toxicidade do VEA no vaping. A temperaturas de 300 °C ou superiores, o VEA sofre pirólise e forma vários subprodutos tóxicos, incluindo ceteno e duroquinona. O ceteno seria altamente reativo com uma variedade de biomoléculas. O casal redox duroquinonedurohidroquinona foi observado nas emissões de vaping do acetato de vitamina E, que pode estar ligado ao estresse oxidativo agudo e lesões pulmonares. Embora não esteja claro se a inalação de VEA causa pneumonia lipoide, sabe-se que o VEA vaporizado é irritante para a mucosa pulmonar e brônquios e pode levar à hipóxia crônica. Um ou mais desses mecanismos podem levar à condição EVALI. Até o momento, as evidências mais fortes apontam para o VEA como causador da EVALI. Isso não exclui possíveis efeitos nocivos de outros componentes vaping, como aditivos e diluentes de substituição. Por exemplo, dadas as propriedades químicas do triglicerídeo de

Parecer USP - OS 02/2022- PARTE I GGTAB (Impactos à saúde) (2782261) SEI 25351.911221/2019-74 / pg. 3793

ácido ricinoleico, dificilmente se poderia supor que o óleo de rícino seria um componente seguro no cenário de vaping, pois poderia causar pneumonia lipóide e/ou gerar intermediários reativos em alta temperatura. Suspeita-se que hidrocarbonetos aromáticos/voláteis e óleos compostos por MCT, terpenos e óleo mineral em fluidos de vaping de cannabis causem estresse oxidativo e respostas inflamatórias no pulmão. Estudos recentes em ratos de fitol, um dos terpenos identificados em aditivos comerciais neste estudo, mostraram toxicidade significativa no tecido respiratório, incluindo degeneração de tecido responsiva à dose e necrose em animais expostos que foram, em alguns casos, associados à mortalidade. Esses autores recomendaram que o fitol não seja usado como excipiente em produtos vaping, pois não foi estabelecida uma faixa de exposição segura para o composto. Também não há indicação de que o vaping de longo prazo, mesmo com níveis baixos de resíduos de pesticidas em fluidos vaping, não tenha impacto na saúde pulmonar. Embora a evidência de que o VEA seja causador da EVALI seja muito forte, um declínio no uso de VEA no mercado ilícito de óleo de cannabis dificilmente significa que os produtos vaping do mercado negro agora sejam seguros, já que alguns dos aditivos e diluentes de substituição também parecem provocar toxicidade pulmonar[48].

Cigarro eletrônico (e-cigarro), ou vaping, lesão pulmonar associada ao uso de produtos (EVALI) é uma nova doença não transmissível com causa desconhecida. O objetivo desta análise foi descrever a resposta do Departamento de Saúde de Minnesota (MDH) ao EVALI, incluindo desafios, sucessos e lições aprendidas. O MDH começou a investigar casos de EVALI em agosto de 2019 e rapidamente coordenou uma resposta em toda a agência. Essa resposta incluiu a ativação do sistema de comando de incidentes; organizar equipes multidisciplinares para realizar a investigação epidemiológica; testes laboratoriais de produtos de cigarro eletrônico ou vaping (EVPs) e amostras clínicas; e colaborar com parceiros para coletar informações e desenvolver recomendações. MDH enfrentou inúmeros desafios de investigação durante a resposta ao surto de EVALI, incluindo a necessidade de reunir informações sobre substâncias não regulamentadas e ilícitas e seu uso e coletar informações de menores e pessoas gravemente doentes. Os laboratoristas do MDH enfrentaram desafios metodológicos na caracterização de EVPs. Apesar desses

Parecer USP - OS 02/2022- PARTE I GGTAB (Impactos à saúde) (2782261) SEI 25351.911221/2019-74 / pg. 3794

desafios, os epidemiologistas do MDH colaboraram com sucesso com o laboratório de saúde pública do MDH, autoridades policiais, parceiros com experiência clínica e toxicológica e parceiros locais e nacionais de saúde pública. As lições aprendidas incluíram garantir que a agência estadual de saúde pública tenha autoridade legal para conduzir investigações de surtos de doenças não transmissíveis e a necessidade de cultivar e usar parcerias internas e externas, especificamente com laboratórios que podem analisar amostras clínicas e substâncias desconhecidas. As lições aprendidas podem ser úteis para as agências de saúde pública que respondem a emergências de saúde pública semelhantes. Para melhorar a preparação para o próximo surto de EVALI ou outras doenças não transmissíveis, recomendamos construir e manter parcerias com parceiros internos e externos[49].

Realizamos um estudo de coorte retrospectivo de pacientes em um grande sistema hospitalar terciário em uma área urbana que apresentaram PSP de setembro de 2015 a fevereiro de 2019. Os pacientes com pneumotórax espontâneo primário foram identificados no banco de dados institucional da Society of Thoracic Surgeon (STS). Pacientes com pneumotórax de etiologia traumática, iatrogênica e secundária foram excluídos. Dados e resultados clínicos e demográficos basais incluindo intervenção(ões) necessária(s), duração da internação e recorrência foram avaliados. Foram identificados 71 pacientes com PSP. Dezessete (24%) tinham história de tabagismo inverificável. Dos restantes, 7 (13%) fumavam cigarros eletrônicos atualmente, 27 (50%) fumavam cigarros atualmente e 20 (37%) nunca fumaram. A média de idade foi de 33 anos; 80% masculino. Todos os vapers precisaram de toracostomia com tubo versus 74% dos fumantes atuais e 75% dos que nunca fumaram. Vaping foi associado com maior probabilidade de recorrência em comparação com nunca fumantes (OR 2,00, IC 95% 0,35,11,44). Os vapers tiveram o menor tempo médio de recorrência após a hospitalização inicial (10 dv 20 d fumantes de cigarros v 27 d nunca fumantes, P < 0,001). Vaping pode complicar os resultados do PSP. À medida que o uso de vaping aumenta, especialmente entre os adolescentes, é imperativo que a forma de uso do tabaco seja documentada e considerada ao cuidar de pacientes, especialmente aqueles com problemas pulmonares[50].

Parecer USP - OS 02/2022- PARTE I GGTAB (Impactos à saúde) (2782261) SEI 25351.911221/2019-74 / pg. 3795

Após sua introdução há uma década, os cigarros eletrônicos (e-cigarros) cresceram em popularidade. Dada a sua novidade, o conhecimento das consequências para a saúde do uso de cigarros eletrônicos permanece limitado. Estudos epidemiológicos não exploraram de forma abrangente as associações entre o uso de cigarros eletrônicos e a hipertensão, uma condição de saúde altamente prevalente e um dos principais contribuintes para a carga de doenças cardiovasculares. Neste estudo, associações transversais de tabagismo e uso de cigarro eletrônico (vaping) com hipertensão diagnosticada autorreferida foram avaliadas entre 19.147 entrevistados de 18 a 55 anos na Onda 3 (2015–2016) da Avaliação Populacional de Tabaco e Estudo de Saúde. As análises multivariadas primeiro modelaram o tabagismo e o vaping como variáveis separadas de 2 categorias, depois como uma variável composta de 6 categorias, contabilizando o tabagismo anterior. Após o ajuste para possíveis fatores de confusão, vaping atual (OR = 1,31; IC 95%: 1,05–1,63) e tabagismo atual (OR = 1,27; IC 95%: 1,10–1,47) foram associados a maiores chances de hipertensão. Em análises que modelam tabagismo e vaping de forma composta, os entrevistados que fumavam e vaping simultaneamente tinham as maiores chances de hipertensão (OR = 1,77; IC 95%: 1,32–2,39 [referente: nunca fumantes]). Esses resultados diferem um pouco dos estudos epidemiológicos anteriores de vaping e resultados respiratórios, que relatam consistentemente estimativas pontuais menores para vaping atual do que para tabagismo atual. Nossas descobertas reforçam a incerteza em torno das consequências do vaping para a saúde a longo prazo, além de destacar distinções importantes entre os resultados respiratórios e cardiovasculares ao considerar o potencial de redução de danos dos cigarros eletrônicos. Em resumo, esta análise transversal de adultos jovens e de meia-idade na Onda 3 do Estudo PATH encontrou uma associação positiva, embora fraca, entre vaping e autorrelato de hipertensão, de magnitude semelhante à do tabagismo e hipertensão. Nossas descobertas ressaltam a importância de pesquisas longitudinais mais rigorosas sobre os efeitos dos cigarros eletrônicos na saúde, reforçando a incerteza em torno das ramificações de longo prazo do vaping. Além disso, os resultados sugerem que distinções importantes devem ser feitas entre desfechos respiratórios e

Parecer USP - OS 02/2022- PARTE I GGTAB (Impactos à saúde) (2782261) SEI 25351.911221/2019-74 / pg. 3796

cardiovasculares ao considerar o potencial de redução de danos dos cigarros eletrônicos[51].

O câncer é a segunda principal causa de morte nos Estados Unidos. Escolhas de estilo de vida, como abuso de substâncias, podem afetar a saúde e a qualidade de vida geral do sobrevivente. Usamos dados longitudinais da Wave 1-3 Population Assessment of Tobacco and Health para examinar as características sociodemográficas e os comportamentos de uso de substâncias (uso atual de cigarro, cigarro eletrônico, álcool e maconha) por status de diagnóstico de câncer. Um modelo de equação de estimativa generalizada foi usado para examinar os efeitos médios da população de fatores sociodemográficos sobre o uso de substâncias. Entre 1.527 participantes diagnosticados com câncer, 14,5% usaram cigarros, 3,8% usaram cigarros eletrônicos, 49,1% usaram álcool e 4,2% usaram maconha nos 30 dias anteriores na Onda 1. Enquanto a prevalência do uso de cigarro entre aqueles sem histórico de câncer diminuiu significativamente entre a Onda 1 (21,9%) e a Onda 3 (20,2%), aumentou significativamente entre os participantes diagnosticados com câncer de 14,5% para 16,0%. O uso de cigarros eletrônicos diminuiu para ambos os grupos, enquanto o uso de álcool e maconha aumentou. Os resultados mostraram que o uso de substâncias entre pessoas diagnosticadas com câncer variou significativamente por características sociodemográficas. Idade, sexo, etnia racial, educação, renda e região de residência foram significativamente associados ao uso de substâncias entre pacientes diagnosticados com câncer. No geral, o uso de substâncias é menor entre os participantes diagnosticados com câncer do que aqueles sem histórico de câncer. O uso de substâncias varia de acordo com as características sociodemográficas entre as pessoas diagnosticadas com câncer. Mais foco na prevenção do uso de substâncias entre pacientes diagnosticados com câncer pode ser benéfico em termos de melhoria do bem-estar geral dessa população[52].

Em um estudo transversal de sessão única de usuários exclusivos de cigarros eletrônicos (N = 59) e usuários duplos de cigarros eletrônicos e cigarros (N = 54), os participantes preencheram questionários, incluindo o American Thoracic Society Questionnaire (ATSQ) e foram filmados vaporizando seu próprio

Parecer USP - OS 02/2022- PARTE I GGTAB (Impactos à saúde) (2782261) SEI 25351.911221/2019-74 / pg. 3797

dispositivo no laboratório por 1 hora. Usando um método de regressão hierárquica, examinamos se as variáveis topográficas, o nível de concentração de nicotina usado em seu dispositivo de cigarro eletrônico no mês anterior, a dependência de cigarro eletrônico, a quantidade de uso de cigarro eletrônico no mês anterior e o status de fumante (qualquer fumante no último mês vs. nenhum) previu a gravidade da pontuação do ATSQ. Houve uma diferença média significativa na pontuação ATSQ em relação ao status de fumante, com maiores pontuações ATSQ para vapers que também fumavam cigarros (19,0, SD = 6,7) do que para vapers exclusivos (13,4, SD = 5,3). No modelo final, dos preditores de interesse, apenas o tabagismo previu pontuações ATSQ significativamente maiores (geral $F = 2,51$, $p = 0,006$; $R2 = 0,26$; tabagismo $\beta = 0,39$, $p < 0,0001$). Os resultados sugerem que as diferenças nos sintomas respiratórios entre os usuários duplos e exclusivos de cigarros eletrônicos parecem ser atribuídas ao fumo de cigarros combustíveis, em vez do uso mais intenso ou frequente de cigarros eletrônicos entre os grupos. Nesta comparação de usuários exclusivos de dispositivos vape de geração avançada (N = 59) versus usuários duplos desses dispositivos e cigarros combustíveis (N = 54), nos propusemos a determinar até que ponto o status de tabagismo e as variáveis de uso de cigarros eletrônicos preveem o autocuidado relataram gravidade dos sintomas respiratórios. Descobrimos que os usuários duplos apresentaram maior gravidade dos sintomas respiratórios (pontuações ATSQ) do que os vapers exclusivos. Apesar de examinar a topografia do vaping e outras variáveis, o status de fumante e a raça foram os únicos preditores significativos de sintomas respiratórios. Concluímos que o uso de cigarros combustíveis, e não a topografia individual do vaping, provavelmente é responsável pelas diferenças nos sintomas respiratórios entre usuários duplos e vapers exclusivos[53].

Para examinar a associação do uso de cigarro eletrônico com condições respiratórias incidentes, incluindo doença pulmonar obstrutiva crônica (DPOC), enfisema, bronquite crônica e asma. Este estudo de coorte prospectivo usou dados da coorte nacionalmente representativa de adultos dos EUA do estudo Population Assessment of Tobacco and Health (PATH), incluindo onda 1 de 2013 a 2014, onda 2 de 2014 a 2015, onda 3 de 2015 a 2016 e onda 4 de 2016 a 2018. Indivíduos com 18 anos ou mais no início do estudo sem condições

Parecer USP - OS 02/2022- PARTE I GGTAB (Impactos à saúde) (2782261) SEI 25351.911221/2019-74 / pg. 3798

respiratórias prevalentes foram incluídos nas análises. As análises foram realizadas de fevereiro a julho de 2020. O uso de cigarro eletrônico foi avaliado pelo status de uso atual autorrelatado (nunca, anterior ou atual) no início do estudo. Condições respiratórias incidentes, incluindo DPOC, enfisema, bronquite crônica e asma, bem como uma doença respiratória composta que abrange todas as 4 condições. Entre 21.618 entrevistados incluídos nas análises, 11.017 (491%) eram homens e 12.969 (65,2%) eram brancos não hispânicos. Um total de 14.213 entrevistados nunca foram usuários de cigarros eletrônicos, 5.076 entrevistados (11,6%) eram ex-usuários de cigarros eletrônicos e 2.329 entrevistados (5,2%) eram usuários atuais de cigarros eletrônicos. Ajustado para o uso de cigarros e outros produtos de tabaco combustível, características demográficas e condições crônicas de saúde, houve um risco aumentado de doença respiratória entre os usuários anteriores de cigarro eletrônico (taxa de taxa de incidência [IRR], 1,28; IC 95%, 1,09-1,50) e usuários atuais de cigarros eletrônicos (IRR, 1,31; IC 95%, 1,08-1,59). Entre os entrevistados com boa autoavaliação de saúde, o IRR para ex-usuários de cigarro eletrônico foi de 1,21 (IC 95%, 1,00-1,46) e o IRR para usuários atuais de cigarro eletrônico foi de 1,43 (IC 95%, 1,14-1,79). Para doenças respiratórias específicas entre usuários atuais de cigarros eletrônicos, a TIR foi de 1,33 (95% CI, 1,06-1,67) para bronquite crônica, 1,69 (95% CI, 1,15-2,49) para enfisema, 1,57 (95% CI, 1,15-2,13) para DPOC e 1,31 (95% CI, 1,01-1,71) para asma. Este estudo de coorte descobriu que o uso de cigarros eletrônicos estava associado a um risco aumentado de desenvolver doenças respiratórias independentemente do tabagismo. Essas descobertas adicionam evidências importantes sobre o perfil de risco de novos produtos de tabaco[54].

Descrever as características clínicas, achados broncoscópicos, padrões de imagem e resultados da EVALI. Esta série de casos de 31 pacientes adultos diagnosticados com EVALI entre 24 de junho e 10 de dezembro de 2019, ocorreu em um centro médico acadêmico em Salt Lake City, Utah. Uso de cigarro eletrônico, também conhecido como vaping. Sintomas, achados laboratoriais, resultados broncoscópicos, padrões de imagem e resultados clínicos. Dados de 31 pacientes (idade mediana [faixa interquartil], 24 [21-31] anos) foram incluídos no estudo. Os pacientes eram principalmente homens (24 [77%]) e indivíduos

Parecer USP - OS 02/2022- PARTE I GGTAB (Impactos à saúde) (2782261) SEI 25351.911221/2019-74 / pg. 3799

brancos (27 [87%]) que usam produtos de cigarro contendo tetrahidrocanabinol (THC) (29 [94%]). Os pacientes apresentaram sintomas respiratórios (30 [97%]), constitucionais (28 [90%]) e gastrointestinais (28 [90%]). Marcadores inflamatórios séricos estavam elevados em todos os pacientes. A broncoscopia foi realizada em 23 dos 28 pacientes internados (82%) e o lavado broncoalveolar (BAL) revelou a presença de macrófagos carregados de lipídios (LLMs) em 22 dos 24 casos (91%). As amostras de BAL testaram positivo para Pneumocystis jirovecii (3 pacientes [13%]), rinovírus (2 pacientes [8%]), metapneumovírus humano e Aspergillus (1 paciente cada [4%]); todos, exceto o metapneumovírus humano, foram considerados falso-positivos ou clinicamente inconseqüentes. O padrão de tomografia computadorizada (TC) exclusivo ou dominante foi pneumonia em organização em 23 dos 26 casos (89%). Os pacientes receberam antibióticos (26 [84%]) e corticosteróides (24 [77%]), e todos sobreviveram; 20 pacientes (65%) observados no acompanhamento mostraram melhora acentuada, mas sintomas residuais (13 [65%]), opacidades radiográficas (8 [40%]) e testes de função pulmonar anormais (8 de 18 [44%]) eram comuns. EVALI é uma síndrome respiratória grave semelhante à gripe que imita pneumonia infecciosa. Neste estudo, os pacientes apresentaram uma constelação característica, mas inespecífica, de sintomas respiratórios, constitucionais e gastrointestinais, bem como marcadores inflamatórios séricos elevados. A imagem de TC tipicamente revelou um padrão de pneumonia em organização. A broncoscopia geralmente revelou LLMs, mas teve uma taxa inaceitavelmente alta de resultados que não eram indicativos de infecção verdadeira. Essas observações podem ajudar os médicos a reconhecer casos prototípicos de EVALI, fazer um diagnóstico clínico provisório sem testes invasivos e, em seguida, avaliar a resposta à abstinência de vaping com ou sem administração de corticosteroides. A maioria dos pacientes melhora com essas medidas; no entanto, sintomas residuais e anormalidades na imagem e na função pulmonar estão presentes em uma proporção significativa de pacientes no acompanhamento inicial. Trabalho adicional é necessário para determinar o prognóstico a longo prazo desta síndrome nova e potencialmente mortal[55].

EVALI agora está sendo reconhecido como um perigo para a saúde pública. Os ENDs são dispositivos que contêm um solvente (glicerina vegetal,

Parecer USP - OS 02/2022- PARTE I GGTAB (Impactos à saúde) (2782261) SEI 25351.911221/2019-74 / pg. 3800

propilenoglicol), agentes aromatizantes com ou sem nicotina. Estes podem ser modificados pelo usuário com a adição de THC, CBD ou outras substâncias, e então usados para gerar um aerossol que é inalado, ou “vapeado”. O acetato de vitamina E tem sido usado ilicitamente como diluente em cigarros eletrônicos de THC falsificados, que por meio de múltiplos mecanismos podem causar lesão pulmonar; e foi encontrado na investigação de amostras de LBA de pacientes com EVALI em 48 casos de 51 pacientes. No entanto, vários outros agentes podem desempenhar um papel, que ainda não foram elucidados. As manifestações clínicas incluem uma constelação de sintomas respiratórios, constitucionais e gastrointestinais, que progrediu para insuficiência respiratória grave com risco de vida, em uma população predominantemente jovem e saudável. Conforme demonstrado por nossa coorte, o padrão de lesão pode ser visto com apenas uma semana de exposição. Um usuário vape “típico” vaporiza a cada 5 minutos várias vezes ao dia, um padrão semelhante observado em nossos pacientes também. Os padrões radiológicos documentados em séries de casos mencionaram opacidades bilaterais em vidro fosco, e a maioria das séries de casos menciona um padrão de preservação subpleural, como observado também em nossa coorte. A histologia descrita, semelhante à nossa coorte, é consistente com um padrão de lesão pulmonar aguda e varia de pneumonia aguda, pneumonia lipóide, pneumonia eosinofílica, dano alveolar difuso, pneumonia em organização e fibrose leve. A citopatologia de nossos espécimes BAL revelou macrófagos carregados de lipídios positivos para manchas Oil Red, cuja relevância ainda não está clara - mas pode ser um marcador importante para EVALI. Assim, é necessário um maior grau de suspeição para lesão pulmonar relacionada à DNE, que deve ser correlacionada com a radiologia e, se possível, a broncoscopia, descartando outras causas infecciosas. A abstinência de vaping é a única maneira de garantir a melhora, no entanto, os corticosteróides no curto prazo podem ser úteis, embora não existam diretrizes claras sobre dosagem ou duração do tratamento. Em nossos pacientes acompanhados, houve resolução clínica e radiológica completa com um curso de duas semanas de corticosteróides - o que é semelhante à duração do tratamento sugerido para pneumonia eosinofílica aguda. Dado que ambas as entidades compartilham um fator desencadeante semelhante para a lesão pulmonar, um curso semelhante de tratamento com corticosteroides orais,

Parecer USP - OS 02/2022- PARTE I GGTAB (Impactos à saúde) (2782261) SEI 25351.911221/2019-74 / pg. 3801

juntamente com a prevenção de vaping, pode ser sugerido para EVALI. Nossa série de casos é uma das primeiras a descrever a apresentação, avaliação e resultados de curto prazo de pacientes com EVALI internados no hospital com insuficiência respiratória. Estudos futuros avaliando resultados de longo prazo, juntamente com testes de função pulmonar, são necessários para determinar as consequências do vaping[56].

Analisamos dados de entrevistados com idade ≥18 (n = 45.908) que responderam a perguntas sobre o uso de cigarros eletrônicos e doenças pulmonares na pesquisa do Sistema de Vigilância de Fatores de Risco Comportamental (BRFSS) de 2016. Calculamos odds ratio (ORs) brutos e ORs ajustados por 15 fatores sociodemográficos e de comportamento de saúde: idade, sexo, raça/etnia, renda familiar anual, plano de saúde, médico pessoal, estado de saúde, índice de massa corporal, educação, estado civil, exercício, uso de álcool, tabagismo, mascar tabaco e condição metropolitana. Encontramos uma associação significativa entre o uso de cigarro eletrônico e doenças pulmonares, que foi significativamente modificada pelo uso de tabaco. Entre os que nunca fumaram, as chances ajustadas de relatar doença pulmonar foram 4,36 (IC 95%, 1,76-10,77) vezes maior entre os usuários diários de cigarros eletrônicos do que entre os que nunca fumaram. Entre os usuários atuais de tabaco, as chances ajustadas de relatar doença pulmonar foram 1,47 (IC 95%, 1,13-1,92) vezes maior entre os usuários diários de cigarros eletrônicos do que entre os que nunca usaram cigarros eletrônicos. Nosso estudo descobriu que o uso de cigarro eletrônico pode estar significativamente associado a doenças pulmonares. A associação mais forte entre usuários diários atuais de cigarros eletrônicos e doenças pulmonares entre os entrevistados que nunca fumaram cigarros de tabaco sugere que os cigarros eletrônicos têm uma associação independente significativa com doenças pulmonares, independentemente do histórico de tabagismo. Concluímos que pessoas que nunca fumaram tabaco não devem começar a usar cigarros eletrônicos. Dados os resultados de nosso estudo, pesquisas futuras são necessárias para explorar uma possível relação causal entre o uso de cigarros eletrônicos e doenças pulmonares. À medida que os cigarros eletrônicos se tornam mais populares, estudos observacionais longitudinais serão necessários para determinar a

Parecer USP - OS 02/2022- PARTE I GGTAB (Impactos à saúde) (2782261) SEI 25351.911221/2019-74 / pg. 3802

fisiopatologia e os efeitos a longo prazo dos cigarros eletrônicos. Iniciativas de saúde pública devem ser lançadas para educar o público sobre os potenciais efeitos nocivos do uso de cigarros eletrônicos[58].

A lesão pulmonar associada ao uso de cigarro eletrônico ou produto vaping (EVALI) recebeu atenção nacional como uma epidemia, resultando em casos de morbidade e mortalidade significativas. Nosso objetivo é apresentar os achados clínicos e de imagem em adolescentes com sintomas pulmonares por suspeita de EVALI. Radiografias de tórax e TCs de adolescentes (< 19 anos) com sintomas pulmonares agudos e história de vaping foram revisadas por dois radiologistas em consenso. A apresentação clínica e os dados laboratoriais foram derivados dos registros médicos eletrônicos, incluindo testes de função pulmonar (PFTs). Onze pacientes foram identificados (9 homens, média de 16,6 anos). A apresentação mais comum foi desconforto respiratório subagudo progressivo com dor abdominal. Todos, exceto um dos pacientes, testaram positivo para tetrahidrocanabinol. As características da radiografia de tórax foram notáveis pelo padrão intersticial de opacidades (91%) e anormalidades basilares (82%). As características da TC foram notáveis para opacidades em vidro fosco (89%), opacidades intersticiais (78%) e preservação subpleural (67%). Oito pacientes foram submetidos a PFTs. Seis tiveram medida da capacidade de difusão, que demonstrou difusão prejudicada em 3 (50%). Todos os pacientes receberam tratamento de suporte com oxigênio suplementar e corticosteroides. Adolescentes com suspeita de EVALI comumente apresentam desconforto respiratório subagudo com dor abdominal. Os achados de imagem incluem opacidades em vidro fosco, preservação subpleural e opacidades basilares, mais consistentes com pneumonia em organização ou pneumonite de hipersensibilidade. O reconhecimento dos achados de imagem comuns pode ter implicações significativas no manejo do paciente, especialmente se o diagnóstico não for clinicamente suspeito. Os efeitos da função pulmonar do vaping são consistentes com fluxo de ar levemente reduzido, que melhora nos testes de acompanhamento e capacidade de difusão reduzida, que, de forma preocupante, não melhora[58].

Parecer USP - OS 02/2022- PARTE I GGTAB (Impactos à saúde) (2782261) SEI 25351.911221/2019-74 / pg. 3803

Cigarros eletrônicos (E-Cigs) têm sido anunciados como uma alternativa mais segura ao fumo. No entanto, o uso de E-Cigs, como fumar, libera partículas de aerossol ultrapequenas, que podem estar associadas a doenças cardiovasculares. Este estudo teve como objetivo investigar a associação entre o uso de E-Cigs e os desfechos de doenças cardiovasculares. O estudo envolveu dados autorrelatados de 16.855 participantes dos dados do National Health Interview Survey dos anos de 2014, 2016, 2017 e 2018. Resultados do relatório de análise de regressão logística Os usuários de E-Cigs tiveram maior chance de ter infarto do miocárdio (OR 4,09, IC 95% [1,29, 12,98], P<0,05) quando comparado a não usuários. Usuários duplos tiveram maiores chances de infarto do miocárdio (OR 5,44, 95% CI [2,90, 10,22], P <0,05), acidente vascular cerebral (OR 2,32, 95% CI [1,44, 3,74], P <0,05) e doença arterial coronariana (OR 2,27, IC 95% [1,37, 2,44], P<0,05) quando comparado a não usuários. O uso de E-Cigs, quando comparado com não usuários, está associado a maior risco de infarto do miocárdio. Da mesma forma, ex-usuários de tabaco e ex-usuários de tabaco, usuários atuais de cigarros eletrônicos têm risco aumentado de infarto do miocárdio, acidente vascular cerebral e doença cardíaca coronária. O maior risco de infarto do miocárdio, acidente vascular cerebral e doença cardíaca coronária foi observado em usuários duplos. Nosso estudo estabeleceu uma associação entre resultados negativos de saúde e uso de cigarro eletrônico e uso de tabaco. Permanece a necessidade de mais estudos de coorte longitudinais para estabelecer a relação de causalidade para os resultados cardiovasculares e o uso de cigarros eletrônicos[59].

Questão 2

Quais as diferenças entre os possíveis riscos e impactos à saúde que o uso dos DEF pode representar para fumantes, não fumantes e ex-fumantes, bem como para crianças, adolescentes, adultos, idosos e para gestantes? Efeitos da nicotina e da fumaça na saúde em adolescentes [(14)]

Os efeitos adversos mais identificados do uso do cigarro eletrônico (DEFs) em adolescentes podem ser encontrados no sistema cardiovascular, no sistema pulmonar, no sistema neurológico e na saúde bucal [(14)].

Parecer USP - OS 02/2022- PARTE I GGTAB (Impactos à saúde) (2782261) SEI 25351.911221/2019-74 / pg. 3804

Efeitos pulmonares [14]

Descobriu-se que a vaporização causa aumento dos efeitos inflamatórios que podem levar a doenças pulmonares, como bronquiolite obliterante, pneumonite por hipersensibilidade, dificuldade respiratória aguda, pneumonite eosinofílica e pneumonia lipoide. A bronquiolite obliterante ocorre quando a inalação de certos produtos químicos, como o diacetil, que são encontrados nos E-líquidos. Ao inalar o aerossol de um E-cigarro, o aerossol no pulmão rompe a barreira endotelial da árvore brônquica, aumentando a concentração de citocinas inflamatórias, que quando repetido pode levar a lesão alveolar, aumento da resistência das vias aéreas e risco de síndrome do desconforto respiratório agudo. EVALI é o diagnóstico mais recente relacionado ao uso de E-cigarro e envolve dano alveolar. EVALI é um diagnóstico de exclusão com sintomas semelhantes aos experimentados com outras doenças respiratórias, como febre, tosse, falta de ar, dor de cabeça e fadiga [14].

Efeitos cardiovasculares [14]

Os efeitos da nicotina no sistema cardiovascular incluem aumento da frequência cardíaca e pressão arterial, bem como aumento da carga de trabalho do miocárdio e utilização de oxigênio. O Vaping traz consequências semelhantes ao fumo tradicional, sendo que a nicotina por vaporização aumenta o estresse oxidativo, a inflamação tecidual, risco aumentado de eventos trombóticos devido à agregação plaquetária, e risco de doença arterial coronariana (particulado metal pesado) [14].

Efeitos Neurológicos [14]

Os efeitos neurológicos do uso do cigarro eletrônico incluem distúrbios do sono, dependência de nicotina, déficits de atenção, aumento do risco de distúrbios psiquiátricos e aumento do risco de comprometimento cognitivo mais tarde na vida. O cérebro do adolescente pode produzir mudanças de longo prazo devido à exposição à nicotina. Em um estudo de imagem cerebral demonstrou-se que a nicotina atua na liberação de uma variedade de neurotransmissores no cérebro favorecendo a dependência, e como o vício da nicotina pode começar alguns dias após a ingestão recorrente, muitos adolescentes descobriram-se viciados

Parecer USP - OS 02/2022- PARTE I GGTAB (Impactos à saúde) (2782261) SEI 25351.911221/2019-74 / pg. 3805

na nicotina recebida através da vaporização e lutando com os sintomas de abstinência quando se trata de parar de fumar. Além disso, estudos têm mostrado uma relação entre nicotina e distúrbios do sono em adolescentes, incluindo dificuldade em adormecer e permanecer dormindo [14].

Efeitos na saúde bucal [14]

Do ponto de vista da saúde bucal, inalar aerossóis pode causar boca seca e diminuição da sensação gustativa. Os efeitos da vaporização também são semelhantes no epitélio da orofaringe ao dos pulmões. A inflamação e os danos constantes podem levar a ulcerações orais, mutações celulares e câncer oral [14].

Outros efeitos nocivos [14]

Incêndios e explosões não intencionais são resultados inesperados do uso de cigarros eletrônicos. Por causa da instabilidade da bateria, os dispositivos de cigarro eletrônico têm sido a causa de queimaduras e lesões por explosão. Ocorreram lesões na face, mãos e pernas, resultando em perda óssea e extensos reparos cirúrgicos. Crianças menores que não usam cigarro eletrônico estão sob risco de intoxicação por nicotina, exposição ao fumo passivo quando em uma casa ou outro espaço fechado com alguém que usa dispositivos e produtos de cigarro eletrônico [14].

Efeitos na saúde do uso de cigarro eletrônico [15]

Os potenciais efeitos adversos à saúde para os jovens que inalam o aerossol do cigarro eletrônico incluem aqueles relacionados à administração aguda de nicotina, aromatizantes, produtos químicos, outras partículas e efeitos adicionais, como: dependência à nicotina; efeitos de desenvolvimento no cérebro exposto à nicotina, que podem ter implicações para a cognição, atenção e humor; influência do cigarro eletrônico iniciando ou apoiando o uso de cigarros convencionais e o uso duplo de cigarros convencionais e cigarros eletrônicos; influência do cigarro eletrônico no uso subsequente de drogas ilícitas; efeitos do cigarro eletrônico na saúde psicossocial, particularmente entre jovens com uma ou mais comorbidades de saúde mental desordens; e explosão da bateria e overdose acidental de nicotina [15].

Parecer USP - OS 02/2022- PARTE I GGTAB (Impactos à saúde) (2782261) SEI 25351.911221/2019-74 / pg. 3806

Efeitos da inalação de aerossol pelo usuário de cigarro eletrônico (DEFs) podem determinar efeitos potenciais para a saúde, sendo um desafio estuda-los devido ao número de combinações possíveis de opções personalizáveis, incluindo energia da bateria, concentração de nicotina, E- líquidos e comportamentos de uso e topografia do *puff*, sopro, baforada ou tragada. A quantidade de nicotina, aromatizantes e outros constituintes do E-líquido nos cigarros eletrônicos disponíveis varia amplamente, e os constituintes aerossolizados fornecidos variam de acordo com o tipo e a voltagem do dispositivo de cigarro eletrônico usado. Estudos de produtos comerciais demonstraram que os e-líquidos podem conter de 0 miligramas/mililitro (mg/ml) a 36,6 mg/ml de nicotina; pode ser rotulado incorretamente; pode variar pela razão de propilenoglicol (PG) / glicerina vegetal (VG); e pode conter um ou mais dos vários milhares de aromatizantes disponíveis. Alguns líquidos destinados ao uso em cigarros eletrônicos contêm adulterantes não mencionados nas listas de ingredientes e, pelo menos em algumas condições do usuário, o processo de aerossolização, que envolve aquecimento, produz tóxicos adicionais que podem apresentar riscos à saúde[15].

Dose e efeitos da inalação de nicotina em aerossol [15]

O vício da nicotina por meio do uso de cigarros eletrônicos é uma preocupação primária de saúde pública devido ao crescimento exponencial do uso de cigarros eletrônicos entre os jovens. O potencial para o vício generalizado da nicotina entre os jovens é alto, assim como as consequências prejudiciais da nicotina no desenvolvimento fetal e no desenvolvimento do cérebro do adolescente. A nicotina, uma droga estimulante psicomotora, é o principal constituinte psicoativo e aditivo na fumaça de cigarros convencionais e um determinante importante na manutenção da dependência do fumo. Os líquidos eletrônicos normalmente contêm nicotina, embora em concentrações mais amplamente variáveis do que as encontradas nos cigarros convencionais. A concentração de nicotina líquida é apenas um fator que influencia a quantidade de nicotina em aerossol disponível para inalação; outros fatores incluem a potência do dispositivo que está sendo usado (por exemplo, tensão da bateria, resistência do aquecedor) e comportamento do usuário (por exemplo, duração do *puff*, intervalo inter *puff*). A interação desses fatores pode ajudar a explicar a variabilidade na concentração de nicotina no plasma quando adultos usam cigarros eletrônicos em condições

Parecer USP - OS 02/2022- PARTE I GGTAB (Impactos à saúde) (2782261) SEI 25351.911221/2019-74 / pg. 3807

controladas, que podem ser maiores, menores, ou semelhantes aos obtidos por fumar cigarros convencionais [15].

Em estudos onde uma variedade de produtos foram usados em condições laboratoriais semelhantes (ou seja, amostragem de sangue antes e imediatamente após um episódio de 10 inalações), houve grande variabilidade na distribuição de nicotina entre os dispositivos, com produtos "semelhantes aos de cigarros" que fornecem menos nicotina do que produtos “tanque” e produtos “cartomizadores” de bobina dupla de baixa resistência com a capacidade de fornecer menos ou mais nicotina do que um cigarro convencional, dependendo da concentração de nicotina líquida. Quando o tipo de dispositivo e a dose de líquido foram mantidos constantes em uma sessão controlada em um estudo, as concentrações de nicotina no plasma (neste caso em nanogramas [ng]/ml) variaram consideravelmente entre os participantes (0,8 a 8,5 ng/ml). Essa variação foi provavelmente atribuída à maneira como os usuários fumavam ao usar cigarros eletrônicos, ou à "topografia das tragadas" do usuário, que inclui o número de tragadas, o volume e a duração da ingestão, o intervalo entre as tragadas e a taxa de fluxo [15].

Os dados disponíveis sugerem que a duração da tragada entre os fumantes adultos de cigarros que são novos usuários de cigarros eletrônicos são comparáveis às observadas com cigarros convencionais (pelo menos cerca de 2 segundos [seg]). No entanto, a duração da tragada durante o uso de cigarro eletrônico entre usuários experientes de cigarro eletrônico pode ser duas vezes mais longa (~ 4 segundos) do que a duração da tragada durante o uso do cigarro convencional. A duração da tragada está diretamente relacionada ao conteúdo de nicotina do aerossol do cigarro eletrônico (ou seja, o rendimento ou dose), sugerindo que os fumantes de cigarros convencionais que mudam para os cigarros eletrônicos podem aumentar a duração de suas tragadas ao usar o novo produto na tentativa de extrair mais nicotina. A pesquisa também sugere que os fumantes de cigarro podem aprender a alterar outros aspectos de seu comportamento de fumar ao usar um cigarro eletrônico.

Parecer USP - OS 02/2022- PARTE I GGTAB (Impactos à saúde) (2782261) SEI 25351.911221/2019-74 / pg. 3808

Em relação aos fumantes de cigarros convencionais, os usuários experientes de cigarros eletrônicos apresentaram volumes de inalação significativamente maiores (101,4 ml vs. 51,3 ml) e taxas de fluxo de inalação significativamente menores (24,2 ml / seg. vs. 37,9 ml / seg). Em um estudo diferente, fumantes adultos de cigarros que nunca usaram cigarros eletrônicos, mas mudaram para cigarros eletrônicos, apresentaram durações de tragadas significativamente aumentadas e taxas de fluxo de tragadas diminuídas em 1 semana. Em outros lugares, fumantes de cigarros adultos que receberam um cigarro eletrônico pareceram mostrar uma capacidade aprimorada de extrair nicotina de seu dispositivo após 4 semanas de uso. Assim, os efeitos na saúde da nicotina em aerossol em usuários de cigarros eletrônicos podem depender de uma variedade de fatores, incluindo o líquido eletrônico usado, o comportamento do usuário e a experiência do usuário com o produto [15].

Nicotina em aerossol e função cardiovascular

Não foram realizados estudos de longo prazo sobre a segurança da exposição apenas à nicotina (por exemplo, como usar cigarros eletrônicos em vez de fumar cigarros convencionais) entre os jovens, e pouco se sabe sobre os efeitos cardiovasculares do uso de cigarros eletrônicos entre adultos. No entanto, quando os cigarros eletrônicos são acompanhados por um aumento mensurável na concentração plasmática de nicotina, isso aumenta a frequência cardíaca e a pressão arterial (PA) diastólica sobe.

Dada a escassez de dados de longo prazo sobre o impacto do tabagismo eletrônico em relação às doenças cardiovasculares, outros produtos de nicotina oferecem uma analogia útil, como o fato de substituir o consumo de cigarros convencionais por terapia de reposição de nicotina (NRT) e a redução do risco cardiovascular entre ex-fumantes sem consequências adversas significativas. Em outro lugar, foi examinado a relação entre o uso de rapé úmido do tipo sueco (ou "snus"), que contém altos níveis de nicotina e baixos níveis de TSNAs, e a incidência de infarto agudo do miocárdio entre homens com idade média de 35 anos que nunca fumou cigarros. Então, apesar das evidências que relacionam o uso de cigarros convencionais com doenças cardiovasculares, os componentes precisos da fumaça do cigarro responsáveis por essa relação e os mecanismos

Parecer USP - OS 02/2022- PARTE I GGTAB (Impactos à saúde) (2782261) SEI 25351.911221/2019-74 / pg. 3809

pelos quais eles exercem seus efeitos ainda não foram totalmente explicados. Para os cigarros eletrônicos, os dados biológicos apoiam uma associação potencial com doenças cardiovasculares, e o uso de curto prazo desses produtos é acompanhado por um aumento mensurável nas concentrações plasmáticas de nicotina em adultos, bem como aumentos na frequência cardíaca e pressão arterial. Mas os dados limitados disponíveis sugerem que os efeitos cardiovasculares típicos exercidos pela nicotina também são exercidos pelos DEFs (E-cigarros) [15].

Nicotina em aerossol e dependência [15]

Embora se saiba muito sobre a autoadministração de nicotina e o desenvolvimento da dependência da nicotina entre adultos e jovens, não há o mesmo aprofundamento sobre a dependência da nicotina em jovens e adultos jovens como resultado do uso de DEFs ou cigarros eletrônicos. A dependência de nicotina ou transtorno do uso do tabaco é definida como uma adaptação neurobiológica à exposição repetida a drogas que se manifesta comportamentalmente por uso altamente controlado ou compulsivo; efeitos psicoativos, como tolerância, dependência física e efeito agradável; e comportamento reforçado com nicotina, incluindo incapacidade de parar, apesar dos efeitos prejudiciais, desejo de parar e repetidas tentativas de cessação. Em usuários dependentes de tabaco de cigarros convencionais, uma consequência previsível da abstinência de curto prazo (por exemplo, por mais de algumas horas) é o início dos sintomas de abstinência indicados por comportamentos autor relatados, sintomas cognitivos e fisiológicos e por sinais clínicos. Os sintomas de abstinência subjetivos são manifestados por distúrbios afetivos, incluindo irritabilidade e raiva, ansiedade e humor deprimido. Os sintomas comportamentais incluem inquietação, distúrbios do sono e aumento do apetite. Os distúrbios cognitivos geralmente se concentram na dificuldade de concentração. Os primeiros estudos de fumantes de cigarros convencionais usando cigarros eletrônicos relataram uma distribuição pobre de nicotina com pouco ou nenhum aumento nos níveis de nicotina no sangue após fumar [15].

Estudos posteriores relataram que o efeito sobre os níveis de cotinina sérica entre novos usuários de cigarros eletrônicos pode ser semelhante ao gerado por

Parecer USP - OS 02/2022- PARTE I GGTAB (Impactos à saúde) (2782261) SEI 25351.911221/2019-74 / pg. 3810

cigarros convencionais. Estudos que examinaram essa discrepância descobriram que os usuários de cigarros eletrônicos exigem inalações mais longas para fornecer doses equivalentes de nicotina e, em uma semana, os usuários de cigarros eletrônicos inexperientes ajustam seus padrões de inalação após a troca. Em usuários de cigarros eletrônicos mais experientes, os níveis de nicotina no sangue parecem ser influenciados pelos padrões de inalação, como a duração da inalação. O volume, a frequência e os níveis de nicotina no plasma variando de 2,50 a 13,4 ng/ml foram observados após 10 tragadas de um cigarro eletrônico. Foi usado 24 mg/ml de E-líquido com nicotina e observou-se níveis elevados de nicotina no sangue que foram alcançados muito rapidamente, igualando e até mesmo excedendo aqueles relatados em fumantes de cigarros convencionais. Estudo semelhante relatou que os cigarros eletrônicos podem fornecer níveis de nicotina que são comparáveis ou superiores aos cigarros convencionais. Também se relatou níveis de cotinina entre usuários experientes de cigarros eletrônicos semelhantes aos níveis geralmente observados em fumantes de cigarros convencionais [15].

A capacidade dos cigarros eletrônicos de entregar quantidades comparáveis ou maiores de nicotina em comparação com os cigarros convencionais levanta preocupações sobre o uso de cigarros eletrônicos gerando dependência de nicotina entre os jovens. Os níveis sanguíneos de nicotina, ou cotinina, relatados em usuários de cigarros eletrônicos são susceptíveis de causar alterações fisiológicas nos receptores nicotínicos de acetilcolina no cérebro que sustentariam o vício em nicotina. Isso é particularmente preocupante para adolescentes e adultos jovens, visto que a exposição precoce à nicotina aumenta a gravidade da futura dependência à nicotina. Além disso, alguns adolescentes relataram sintomas de dependência de nicotina durante o uso de tabaco, pelo menos 1–3 dias por mês. A dependência à nicotina em adolescentes provavelmente ocorreria dentro de 1 ano após o início do tabagismo semanal ou diário, independentemente das variáveis sociodemográficas. É importante ressaltar que quando o início do tabagismo começou em uma idade mais jovem, a transição para o tabagismo semanal e diário foi mais rápida, indicando uma sensibilidade neurobiológica juvenil à nicotina. Descobriu-se ainda que os

Parecer USP - OS 02/2022- PARTE I GGTAB (Impactos à saúde) (2782261) SEI 25351.911221/2019-74 / pg. 3811

sintomas de dependência da nicotina podem ser detectados entre os adolescentes antes de eles terem fumado 100 cigarros [15].

Como existem poucas medidas validadas para avaliar a dependência do uso de cigarros eletrônicos, alguns pesquisadores adaptaram aquelas originalmente desenvolvidas para medir a dependência em fumantes de cigarros convencionais. Entre os adultos, as pontuações nessas medidas foram consistentemente mais baixas em usuários de cigarros eletrônicos do que em fumantes de cigarros convencionais. Ainda assim, as pontuações para dependência de cigarro eletrônico entre ex-fumantes foram positivamente associadas à concentração de nicotina no líquido do cigarro eletrônico e ao tipo de dispositivo usado. É difícil interpretar a pesquisa nesta área porque a medição da dependência do cigarro eletrônico entre os jovens não foi padronizada e há uma grande variação nas combinações de dispositivo / líquido eletrônico, que permitem a administração ajustável de nicotina entre os participantes do estudo. O risco de dependência dos cigarros eletrônicos tem o potencial de ser pelo menos equivalente ao dos cigarros convencionais, dados os níveis de dose de nicotina produzidos por esses produtos, particularmente entre usuários experientes que operam dispositivos de nova geração [15].

Efeitos da nicotina em usuários jovens [15]

A nicotina é a principal substância psicoativa em cigarros convencionais e, dado que o cérebro do adolescente em desenvolvimento é imaturo e vulnerável a insultos neurobiológicos, é importante entender como a nicotina fornecida pelo uso do cigarro eletrônico afeta o desenvolvimento do cérebro do adolescente e como as respostas à nicotina em adolescentes diferem daquelas observadas em adultos. Evidências sugerem que a nicotina pode influenciar negativamente o desenvolvimento cerebral do adolescente e do pré-natal. Por exemplo, há relatos de uma forte ligação entre a exposição precoce à nicotina (menores de 16 anos de idade), genes comuns relacionados à gravidade da dependência da nicotina e dependência da nicotina em adultos em três populações independentes de origens europeias [15].

Parecer USP - OS 02/2022- PARTE I GGTAB (Impactos à saúde) (2782261) SEI 25351.911221/2019-74 / pg. 3812

O cérebro passa por um desenvolvimento neurobiológico significativo durante a adolescência e a idade adulta jovem, que são períodos críticos de sensibilidade a insultos neurobiológicos (como a nicotina) e plasticidade induzida pela experiência. A plasticidade se refere ao entendimento atual de que o cérebro continua a mudar ao longo da vida, não apenas por causa do crescimento e desenvolvimento neural normal, mas também por causa das mudanças nas exposições neurobiológicas ambientais (como a nicotina), lesões, comportamentos, pensamentos e emoções. A nicotina tem danos e efeitos mais significativos e duráveis em cérebros de adolescentes em comparação com cérebros de adultos. Além de sua vulnerabilidade única ao uso de nicotina, e, portanto, a aceitação do fumo, adolescentes podem ser particularmente vulneráveis às consequências prejudiciais de exposição à nicotina, incluindo um aumento na procura de drogas, déficits de atenção e cognição e transtornos do humor. Associações fortes, temporais e dependentes da dose foram relatadas, e um mecanismo biológico plausível sugere que mudanças de longo prazo no sistema neural no sistema de recompensa ocorre como resultado do tabagismo no adolescente. Adolescentes fumantes de cigarros convencionais têm taxas desproporcionalmente altas de abuso de substância, e estudos longitudinais sugeriram que adolescentes precocemente fumando pode ser o ponto de partida ou "porta de entrada" para abuso de substâncias mais tarde na vida. Ambas as melhorias cognitivas e déficits cognitivos foram relatados após a exposição à nicotina em adultos humanos saudáveis, enquanto adolescentes ao fumarem tem prejuízo aos processos de cognição e atenção. Evidências consistentes de que tanto o uso do tabaco quanto a dependência de produtos do tabaco entre adolescentes de fato aumentaram o risco de transtornos de ansiedade. Outros estudos demonstraram que o início precoce do tabagismo está associado a um menor tempo para o início de um transtorno de ansiedade, e há uma associação positiva entre o tabagismo no adolescente, particularmente por meio de uma via da nicotina, e ansiedade em início da idade adulta [15].

Dada a evidência existente de estudos em humanos e animais sobre o impacto prejudicial da exposição à nicotina no desenvolvimento do cérebro de adolescentes, o uso de cigarros eletrônicos por jovens deve ser evitado e ativamente desencorajado. Tanto a pré-adolescência quanto a adolescência são

Parecer USP - OS 02/2022- PARTE I GGTAB (Impactos à saúde) (2782261) SEI 25351.911221/2019-74 / pg. 3813

períodos de desenvolvimento associados ao aumento da vulnerabilidade ao vício da nicotina, e a exposição à nicotina durante esses períodos pode levar a mudanças duradouras na plasticidade comportamental e neuronal. Estudos revelam que, para a maioria dos usuários de tabaco, o uso inicial começa antes dos 18 anos de idade. Além disso, em alguns adolescentes, os sintomas de dependência da nicotina podem se desenvolver após a exposição a níveis muito baixos de nicotina - menos de 100 cigarros. Além disso, os modelos animais de exposição à nicotina na adolescência revelam alterações neurais e comportamentais consistentes com uma maior probabilidade de uso futuro de nicotina, aumento da ativação das vias de recompensa e, ao contrário dos animais adultos, diminuição dos efeitos aversivos. Com relação aos cigarros eletrônicos, os dados demonstram que o uso adolescente desses dispositivos está associado ao uso de tabaco, álcool e outras drogas. Por fim, estudos em animais e humanos sugerem uma relação bidirecional entre o tabagismo de cigarros convencionais e a exposição à nicotina na adolescência e fatores relacionados a transtornos disruptivos que prejudicam o desempenho acadêmico, bem como à depressão [15].

Exposição materna à nicotina [15]

Resultados na saúde pré-natal e pós-natal [15]

Exposição pré-natal à nicotina por meio do uso materno de cigarro durante a gravidez é uma das mais difundidas agressões perinatais no mundo. As taxas de tabagismo são ainda maiores entre as mulheres pobres, jovens ou menos educadas (25-30%), indicando que bebês nascidos de mães que são pobres têm exposição desproporcionalmente maior à nicotina. Os adultos que usam DEFs (cigarros eletrônicos) podem alcançar concentrações de nicotina no plasma semelhantes às encontradas entre fumantes de cigarros em quantidades equivalentes. Foi demonstrado que a nicotina atravessa a placenta e foi encontrada no tecido placentário desde 7 semanas de gestação embrionária, concentrações de nicotina são mais elevadas em fluidos fetais do que maternos, e receptores nicotínicos são amplamente distribuídos no cérebro embrionário humano a partir de 5 semanas de gestação, e sua maturidade normal é alterada pelo tabagismo materno durante gravidez [15].

Parecer USP - OS 02/2022- PARTE I GGTAB (Impactos à saúde) (2782261) SEI 25351.911221/2019-74 / pg. 3814

Os cigarros eletrônicos emitem muitos produtos químicos nocivos para o ar e que a exposição indireta à nicotina excede os padrões de nível de exposição para efeitos não cancerígenos à saúde. A exposição à nicotina no ar secundária O aerossol de E-cigarros foi observado, assim como concentrações de cotinina na saliva de não fumantes nas casas de usuários de cigarro eletrônico. Outro estudo descobriu que a exposição à fumaça do cigarro e a exposição ao aerossol do cigarro eletrônico teve efeitos semelhantes nos níveis de cotinina sérica de não fumantes próximos. Assim, a exposição passiva à nicotina do cigarro eletrônico é tão grande quanto ou inferior a cigarros convencionais, mas a exposição à nicotina do tabagismo eletrônico não é desprezível, e é maior do que em ambientes de não fumantes. Esta evidência sugere a importância de evitar a exposição secundária de fumaça de cigarro eletrônico e fumo passivo durante a gravidez [15].

Dos componentes da fumaça do tabaco, a nicotina é o tóxico mais importante em termos de interferir no desenvolvimento fetal e a dose de nicotina ofertada por E-cigarros pode ser tão alta ou mais alta que aquele entregue por cigarros convencionais. Portanto, concentrações plasmáticas de nicotina entregues durante o uso cigarros eletrônicos têm o potencial de prejudicar o desenvolvimento do feto. Além disso, o número de nascimentos em mulheres adolescentes (15-19 anos de idade) pode ser elevado, e atualmente a taxa de uso de cigarro eletrônico entre adolescentes grávidas é desconhecida, mas os efeitos da nicotina e o potencial para danos causados por outros tóxicos de cigarros eletrônicos indicam que o uso de DEFs é um fator de risco fetal entre adolescentes grávidas [15].

Os efeitos específicos da nicotina no desenvolvimento pré-natal e resultados pós-natais incluem síndrome de morte súbita infantil (SIDS) e pode incluir desenvolvimento alterado do corpo caloso, déficits em processamento auditivo e alterações no comportamento: apetite, atenção e cognição.

SIDS é a morte repentina e inexplicável de uma criança com menos de 1 ano de idade. O tabagismo materno e a exposição infantil ao fumo passivo foram causalmente associados à SID, com 20-29% das mortes de SID atribuível ao

Parecer USP - OS 02/2022- PARTE I GGTAB (Impactos à saúde) (2782261) SEI 25351.911221/2019-74 / pg. 3815

tabagismo materno ou de cigarro convencional durante a gravidez. A exposição pré-natal aos cigarros e ao tabaco sem fumaça foram associados com risco aumentado de eventos de apnéia, que foram ligados ao aumento do risco de SID. Evidências de modelos animais apoiam a hipótese de que a exposição pré-natal à nicotina altera a função autonômica fetal e a excitação, o que poderia aumentar o risco de SID. Uma relação dose-resposta entre cotinina (o principal metabólito da nicotina) e padrões alterados de excitação foi demonstrado em bebês prematuros, e esta relação é sugestiva do papel da nicotina nos déficits de excitação que podem estar ligados à SID. A exposição pré-natal à nicotina também está associada à sinalização alterada da serotonina no tronco cerebral no modelo animal, levando a um reflexo cardíaco exagerado, resultando em bradicardia, hipotensão e apneia [15].

Vários estudos humanos revelam alterações na estrutura do corpo caloso na prole após a exposição ao cigarro materno uso durante a gravidez. Em modelos animais, a exposição pré-natal à nicotina demonstrou resultar em alterações generalizadas na expressão do gene no cérebro de filhos adolescentes. Em particular, a expressão de uma série de genes envolvidos na mielinização - a formação da substância branca por meio da adição de mielina protetora das bainhas dos axônios - é alterada, e tais mudanças podem influenciar na estrutura e função da substância branca, e tanto hipermielinização quanto a hipomielinização tem sido associada a déficits cognitivos [15].

Vários estudos em bebês investigaram a atividade fisiológica do cérebro em resposta a estímulos auditivos (a cóclea traduz o som em impulsos nervosos a serem enviados ao cérebro), a atividade neuroelétrica do nervo auditivo e a resposta coclear, com relatos de que a exposição pré-natal ao uso de cigarro (comparada com bebês não expostos) está associada a alterações na assimetria hemisférica e atividade cerebral reduzida relacionada ao processamento da fala em recém-nascidos saudáveis com pelo menos 2 dias de idade. Também, estudos adicionais investigaram os efeitos de uso materno de cigarro durante a gravidez na audição, por meio de respostas do tronco encefálico em recém-nascidos (≤2 dias de idade) e bebês (6 meses de idade), encontrando maior resposta neuroelétrica estímulos ao som, um fenômeno que pode perturbar a

Parecer USP - OS 02/2022- PARTE I GGTAB (Impactos à saúde) (2782261) SEI 25351.911221/2019-74 / pg. 3816

capacidade de uma criança para codificar informações auditivas, potencialmente levando a déficits no desenvolvimento da linguagem. Além disso, demonstraram relações dose-resposta entre processamento auditivo e níveis de cotinina maternos alterados [15].

Associações foram demonstradas em humanos entre o uso de cigarro pela mãe durante a gravidez e risco para a criança de tabagismo/dependência de nicotina, abuso de drogas e obesidade. O uso de tabaco pelos pais é um dos muitos conhecidos fatores de risco para o início do tabagismo na prole, progressão ao uso intenso e dependência de nicotina. Uso do tabaco pelos pais influencia seus filhos por meio de ações sociais, ambientais, mecanismos cognitivos e genéticos. Como um subconjunto dessas influências, o uso de tabaco durante a gravidez foi estudado como um fator de risco independente e foi associado à prole em relação a suscetibilidade, iniciação, uso regular e dependência da nicotina. O tabagismo materno durante a gravidez tem um efeito teratológico com anormalidades decorrentes do efeito no ambiente uterino que interrompe sistemas neurais e dopaminérgicos que promovem a sensibilidade à dependência de nicotina [15].

Exposição pré-natal à nicotina aumenta a preferência dos adolescentes para uma solução de sacarina contendo nicotina em comparação com sacarina sozinha, e isso resulta em autoadministração de nicotina durante a aquisição do hábito ou após a abstinência forçada. A exposição pré-natal à nicotina também aumenta a ingestão oral subsequente de álcool, e autoadministração intravenosa de cocaína e metanfetamina [15].

Existem evidências de associações entre a exposição ao uso de cigarro materno durante a gravidez e transtornos de déficit de atenção (TDAH) na prole, incluindo resposta à dose relacionada entre o número de cigarros fumados por dia e sintomas. No entanto, semelhante aos efeitos sobre a dependência da nicotina e obesidade na prole, a possibilidade de fatores de confusão permanece. Evidências para associações com o uso de cigarro pela mãe durante a gravidez são talvez mais consistentes para distúrbios de conduta na prole do que para TDAH [15].

Parecer USP - OS 02/2022- PARTE I GGTAB (Impactos à saúde) (2782261) SEI 25351.911221/2019-74 / pg. 3817

Em contraste com os produtos de tabaco combustíveis, os DEFs (cigarros eletrônicos) não produzem emissões secundárias; o aerossol é produzido durante a ativação do dispositivo. Um pouco do aerossol é posteriormente exalado no meio ambiente onde não-usuários podem ser expostos por inalação, ingestão, ou contato dérmico. Os constituintes das emissões podem incluir nicotina, compostos de carbonil, VOCs, hidrocarbonetos poliaromáticos, TSNAs, metais pesados e glicóis. A concentração de aerossol de cigarro eletrônico em um determinado microambiente depende principalmente da força da fonte ou do número de cigarros eletrônicos usados, da taxa de emissão do aerossol para esse dispositivo, do design e líquidos usados, da combinação de produtos específicos, do número de *puffs* ou tragadas e da profundidade da inalação. A exposição passiva a cigarros eletrônicos causa um aumento na cotinina sérica que é semelhante à exposição passiva à fumaça do cigarro, sugerindo a necessidade de examinar o impacto da inalação passiva de nicotina em aerossol na função pulmonar de longo prazo. Além disso, há relatos de que a exposição indireta (meio ambiente e passiva) a nicotina e PG pode exceder os padrões de nível de exposição para efeitos não cancerígenos na saúde [15].

Efeitos reprodutivos

Os dados sobre os efeitos dos cigarros eletrônicos nos sistemas reprodutivos e órgãos são muito escassos. A maioria da pesquisa usou um modelo animal, com esses estudos indicando claramente que o uso de e-cigarros pode perturbar o epitélio seminífero e a morfologia dos espermatozoides. Pode ainda exercer efeitos prejudiciais durante o processo de implantação e, principalmente durante a gravidez, pode levar a diversas patologias na descendência. É difícil explicar o efeito da vaporização na reprodução humana, mas os dados em modelos animais são alarmantes. E-cigarros são usados com frequência crescente por adolescentes, que são futuros pais em potencial. E-cigarros, mesmo quando livres de nicotina, incluem muitas substâncias nocivas (incluindo desreguladores endócrinos) que perturbam o equilíbrio hormonal de forma negativa, afetam a morfologia e a função dos órgãos reprodutivos. E-cigarros não podem ser considerados uma alternativa completamente saudável para fumar. Como acontece com o fumo, efeitos deletérios sobre o corpo humano e o sistema

Parecer USP - OS 02/2022- PARTE I GGTAB (Impactos à saúde) (2782261) SEI 25351.911221/2019-74 / pg. 3818

reprodutivo com a vaporização são prováveis, a partir da evidência limitada até o momento. É importante notar que os sabores encontrados em E-líquidos são extremamente diversos e são frequentemente mais tóxicos do que a nicotina sozinha, o que também foi demonstrado em tecido animal. A popularidade crescente do tabagismo eletrônico, principalmente por adolescentes, significa que mais pesquisas envolvendo tecidos e órgãos humanos são necessárias, incluindo uma análise dos efeitos na saúde da mudança do tabagismo para a vaporização. É, de se notar, que a vaporização não pode ser usada para dissuadir os fumantes de usar a vaporização para parar de fumar. A evidência é mínima; no entanto, tal como é, apoia-se a vaporização como mais segura do que fumar, embora não seja isenta de danos [16].

Usuários inexperientes e experientes de cigarros eletrônicos [17]

Os cigarros eletrônicos fornecem níveis mais baixos de nicotina quando usado por fumantes inexperientes em comparação com os níveis administrados de cigarros de tabaco combustível. Estudos que incluem comparações diretas com cigarros combustíveis de tabaco mostram que, entre esses novos usuários, os níveis da nicotina plasmática são muito mais baixos com os E-cigarros em comparação com seus combustíveis normais cigarros de tabaco. Entretanto, em usuários experientes os cigarros eletrônicos podem fornecer nicotina no nível de um cigarro de tabaco combustível típico, e a maior parte da nicotina é retida sistemicamente em condições experimentais. Enquanto a variabilidade permanece entre produtos e usuários, estudos clínicos com os usuários experientes também indicam que os cigarros eletrônicos fornecem nicotina de uma forma que se assemelha ao perfil farmacocinético dos cigarros de tabaco combustível. Vários estudos relataram concentrações de nicotina no plasma após 10 a 15 baforadas ou uso de 60 a 90 minutos, que estavam na faixa de cigarros de tabaco combustível, especialmente após o uso de alta potência de e-cigarros de terceira geração ou E-líquidos com alta concentração de nicotina. A exposição à nicotina de e-cigarros é dependente, em parte, na experiência do usuário e do tipo de cigarro eletrônico, que por sua vez está associado ao poder usado, bem como à concentração de nicotina do E-líquido [17].

Parecer USP - OS 02/2022- PARTE I GGTAB (Impactos à saúde) (2782261) SEI 25351.911221/2019-74 / pg. 3819

Determinar se o uso de cigarro eletrônico está associado ao desenvolvimento de sintomas respiratórios em adultos jovens. Os dados são derivados das ondas do estudo PATH (Population Assessment of Tobacco and Health) 2 (2014-2015), 3 (2015-2016), 4 (2016-2018) e 5 (2018-2019). Adultos jovens com idade entre 18 e 24 anos no início do estudo, sem doença ou sintomas respiratórios prevalentes, foram incluídos nas análises. Modelos de regressão logística binária com uma equação de estimativa generalizada foram usados para estimar associações temporais e defasadas do uso de cigarro eletrônico durante as ondas 2-4, com desenvolvimento de sintomas respiratórios aproximadamente 12 meses depois nas ondas 3-5. A prevalência por onda de ex e do uso atual de cigarro eletrônico foi de 15,2% e 5,6%, respectivamente. O uso anterior de cigarro eletrônico foi associado a maiores chances de desenvolver qualquer sintoma respiratório (razão de chances ajustada [aOR], 1,20; intervalo de confiança [IC] de 95%, 1,04-1,39) e chiado no peito (aOR, 1,41; IC 95%, 1,08-1,83) em modelos ajustados multivariáveis. O uso atual de cigarro eletrônico foi associado a maiores chances de qualquer sintoma respiratório (aOR, 1,32; 95% CI, 1,06-1,65) e chiado no peito (aOR, 1,51; 95% CI, 1,06-2,14). As associações persistiram entre os participantes que nunca fumaram cigarros combustíveis. Nesta coorte nacionalmente representativa de adultos jovens, o uso anterior e atual de cigarro eletrônico foi associado a maiores chances de desenvolver sintomas respiratórios relacionados à sibilância, após contabilizar o tabagismo e o uso de outros produtos de tabaco combustível[60].

Apesar da crescente popularidade dos cigarros eletrônicos (e-cigarettes) na última década, poucos estudos epidemiológicos examinaram a influência na saúde respiratória na idade adulta jovem. O objetivo deste estudo foi identificar fatores associados ao uso de cigarro eletrônico na idade adulta jovem na Suécia e examinar associações entre o uso de cigarro eletrônico e a função pulmonar, sintomas respiratórios e obesidade. Este estudo transversal incluiu 3.055 adultos jovens da Suécia e utilizou questionário e dados clínicos obtidos na idade de 22 a 25 anos. A prevalência de uso atual de cigarro eletrônico foi de 3,9% (n = 120). Poucos participantes relataram uso diário (0,4%) ou exclusivo (0,8%) de cigarros eletrônicos. Em um modelo de regressão logística multivariada ajustada, o uso de cigarro eletrônico foi significativamente associado ao sexo masculino (OR:3,2;

Parecer USP - OS 02/2022- PARTE I GGTAB (Impactos à saúde) (2782261) SEI 25351.911221/2019-74 / pg. 3820

IC 95%:1,5–6,7) e tabagismo (OR:14,7; IC 95%:5,5–39,0 para tabagismo diário). A prevalência de tosse (15,0% vs. 8,5%) e produção de muco (22,3% vs. 14,8%) foi significativamente maior entre usuários de cigarro eletrônico em comparação com não usuários, enquanto nenhuma diferença na função pulmonar foi observada. Além disso, a prevalência de sobrepeso/obesidade foi maior entre usuários de cigarro eletrônico em comparação com não usuários (36,7% vs. 22,3% com IMC≥25 kg/m^2). Em conclusão, fumantes de cigarros e homens usaram cigarro eletrônico com mais frequência em comparação com mulheres e não fumantes. Atenção deve ser dada aos sintomas respiratórios entre usuários de cigarro eletrônico, embora nossos resultados possam ser explicados pelo uso concomitante de cigarros convencionais, pois o grupo de usuários exclusivos de cigarro eletrônico era muito pequeno para permitir conclusões firmes[61].

Usamos diferença-em-diferenças (DD), diferença-em-diferenças-em-diferenças (DDD) e métodos de variáveis instrumentais de duas amostras (TSIV). Os dados foram de Pesquisas de Saúde Comunitária Canadenses nacionalmente representativas 2008–2019 e Pesquisas Canadenses sobre Tabaco, Álcool e Drogas 2008–2019. A amostra do estudo foi composta por entrevistados de 15 a 18 anos (na análise DD; n = 33.858) e de 15 a 24 anos (na análise DDD; n = 78.689). Os desfechos primários foram transtornos de humor auto-relatados e transtornos de ansiedade. Os resultados secundários foram o uso de cannabis, uso de drogas ilícitas, uso de cigarro e força das relações com os colegas nas escolas. Após as leis MLA do cigarro eletrônico, os riscos de transtornos de humor diminuíram 1,9 pontos percentuais (95% CI, 0,0–3,8; P = 0,05) na análise DD e 2,6 pontos percentuais (95% CI, 0,2–5,0; P = 0,03) na análise DDD. Para transtornos de ansiedade, enquanto a estimativa DD foi negativa, mas estimada imprecisamente, a lei MLA reduziu os riscos de transtorno de ansiedade em 3,6 pontos percentuais (95% CI, 0,9–6,2; P = 0,01) na análise DDD. Os jovens nas províncias com leis de MLA também eram menos propensos a relatar o uso de maconha e drogas ilícitas e mais propensos a se sentirem parte das escolas. A análise do TSIV indica que o uso de cigarros eletrônicos pelos jovens aumentou a probabilidade de transtornos de humor e ansiedade em 44% e 37%, respectivamente. No Canadá, a lei de idade mínima legal para cigarros eletrônicos parece ter reduzido os riscos de transtornos de humor e ansiedade,

Parecer USP - OS 02/2022- PARTE I GGTAB (Impactos à saúde) (2782261) SEI 25351.911221/2019-74 / pg. 3821

menor uso de substâncias e melhorado o relacionamento com colegas nas escolas. Combinado com evidências anteriores de menor uso de cigarros eletrônicos seguindo a lei de idade mínima legal, nossas descobertas indicam que o uso de cigarros eletrônicos por jovens aumenta os riscos de transtornos de humor e ansiedade[62].

Notavelmente durante esse período, a pandemia global da doença de coronavírus 2019 (COVID-19) colocou o mundo sob estritos mandatos de quarentena. Discutimos 7 pacientes, todos os quais foram atendidos em uma clínica, atendimento de urgência ou departamento de emergência antes da apresentação em nosso hospital. Os pacientes apresentaram queixas respiratórias, gastroenterologicas e constitucionais normalmente observadas com EVALI e COVID-19. No entanto, devido às suas apresentações complexas no contexto da pandemia de COVID-19, o EVALI não foi considerado uma vez que o histórico pertinente não foi obtido. Esses casos e suas apresentações variadas ilustram o desafio de diagnosticar EVALI, especialmente quando o uso de vaping não é induzido. Os médicos podem esperar relutância em divulgar essas informações, mas devem discutir sua importância. Também destacamos os desafios com o diagnóstico no contexto da pandemia de COVID-19. Uma apresentação sobreposta com viés em relação ao COVID-19, acesso limitado aos cuidados, bem como medo de procurar tratamento durante a pandemia contribuíram para um diagnóstico perdido, se não, tardio. Além disso, há uma necessidade de aumentar as consequências. Como a COVID-19 continua prevalente com novas variantes e taxas de vacinação abaixo do ideal, a EVALI deve permanecer em nosso diagnóstico diferencial. Os médicos devem continuar empenhados em proteger essa população pediátrica vulnerável[63].

Esta foi uma análise secundária de dados de 2016e2018 do Sistema de Monitoramento de Avaliação de Risco de Gravidez dos EUA. Foram analisadas mulheres com 18 anos de idade que tiveram um nascido vivo recente (não ponderado: n=105.438; ponderado: n= 5.446.900). As mulheres foram agrupadas com base no autorrelato de uso de cigarro eletrônico e/ou cigarro 3 meses antes da gravidez (usuárias exclusivas de cigarro eletrônico, fumantes exclusivas de cigarros, usuárias duplas e não usuárias) e mudança no uso de

Parecer USP - OS 02/2022- PARTE I GGTAB (Impactos à saúde) (2782261) SEI 25351.911221/2019-74 / pg. 3822

cigarro eletrônico e cigarro durante gravidez (uso contínuo, abandono, troca e início do uso). Pequeno para a idade gestacional foi definido como peso ao nascer abaixo do percentil 10 para crianças do mesmo sexo e idade gestacional. Descrevemos as distribuições das características sociodemográficas e da gravidez das mulheres em amostras ponderadas e não ponderadas. Usamos modelos de regressão log-binomial multivariados para estimar os riscos relativos para as associações entre mudanças no uso de cigarros eletrônicos e cigarros durante a gravidez e risco de ser pequeno para a idade gestacional, ajustando para covariáveis significativas. As taxas de cessação durante a gravidez foram as mais altas entre as usuárias exclusivas de cigarro eletrônico (porcentagem ponderada, 80,7% [49.378/ 61.173]), seguidas pelas usuárias exclusivas de cigarros (54,4% [421.094/ 773.586]) e usuárias duplas (46,4% [69.136 /149.152]). Entre as usuárias exclusivas de cigarros eletrônicos, as usuárias contínuas de cigarros eletrônicos durante a gravidez tiveram um risco maior de bebês pequenos para a idade gestacional do que as não usuárias (16,5% [1849/11.206]) vs 8,8% [384.338/4.371.664]; risco relativo ajustado ao fator de confusão, 1,52 [intervalo de confiança de 95%, 1,45e1,60]), enquanto as que abandonaram os cigarros eletrônicos tiveram um risco semelhante de pequenos para a idade gestacional com as não usuárias (7,7% [3.730/48.587] vs 8,8 % [384.338/4.371.664]; risco relativo, 0,84 [intervalo de confiança de 95%, 0,82e0,87]). Entre as usuárias exclusivas de cigarros, aquelas que mudaram completamente para os cigarros eletrônicos durante a gravidez também tiveram um risco semelhante de crianças pequenas para a idade gestacional com as não usuárias (7,6% [259/3412] vs 8,8% [384.338/4.371.664]; risco relativo, 0,83 [intervalo de confiança de 95%, 0,73e0,93]). Entre usuárias duplas antes da gravidez, o risco de mulheres pequenas para a idade gestacional diminuiu de 23,2% (7.240/31.208) (risco relativo, 2,53 [intervalo de confiança de 95%, 2,47e2,58]) se o uso continuado para 16,9% (6617 /39.142) (risco relativo, 1,88 [intervalo de confiança de 95%, 1,83e1,92]) se apenas parar de fumar cigarros eletrônicos ou 15,1% (1254/8289) (risco relativo, 1,61 [intervalo de confiança de 95%, 1,52e1,70]) se parar de fumar apenas e mais para 11,2% (7589/67.880) (risco relativo, 1,23 [intervalo de confiança de 95%, 1,20e1,25]) se parar de fumar e-cigarros e cigarros durante a gravidez, em comparação com não usuários. Entre as mulheres norte-americanas em 2016 e 2018, a maioria das usuárias de

Parecer USP - OS 02/2022- PARTE I GGTAB (Impactos à saúde) (2782261) SEI 25351.911221/2019-74 / pg. 3823

cigarros eletrônicos abandonou os produtos de nicotina atuais durante a gravidez. Uma pequena proporção de fumantes exclusivos de cigarros mudou para cigarros eletrônicos ou uso duplo. Usuários exclusivos de cigarro eletrônico que pararam de fumar e fumantes exclusivos de cigarros que mudaram de fumar para vaporizar tiveram um risco normalizado de PIG. Entre os usuários duplos, parar de fumar foi mais benéfico do que parar apenas de vaporizar, embora ambos tenham a maior redução no risco de PIG. Esses dados podem ajudar os médicos no aconselhamento sobre os riscos de PIG com vários comportamentos de fumar e vaping durante a gravidez e informar a regulamentação de produtos de cigarro eletrônico[64].

Mulheres atualmente grávidas (n = 1.037) das Ondas 1 a 4 do Estudo de Avaliação da População sobre Tabaco e Saúde que tiveram gravidez ou dados de resultado de nascidos vivos em uma onda subsequente (Ondas 2–5; 2013 a 2019). Modelos bivariados e multivariados ponderados\examinaram associações entre o uso de tabaco nos últimos 30 dias avaliados durante a gravidez (qualquer uso de cigarro eletrônico nos últimos 30 dias, qualquer uso de tabaco não eletrônico nos últimos 30 dias ou nenhum uso de tabaco nos últimos 30 dias) com gravidez adversa (aborto espontâneo, aborto, gravidez ectópica ou tubária, natimorto) e resultados do nascimento (parto prematuro, baixo peso ao nascer, defeito congênito, placenta prévia, descolamento prematuro da placenta, pré-eclâmpsia) relatados na onda subsequente. Aproximadamente 1% das mulheres grávidas relataram uso exclusivo de cigarro eletrônico por 30 dias e 3,2% usaram cigarros eletrônicos e outro produto de tabaco. Em comparação com o não uso de tabaco, o uso de cigarro eletrônico nos últimos 30 dias (exclusivo ou uso com outro produto de tabaco) durante a gravidez não foi associado ao aumento das chances de uma gravidez adversa ou resultado do nascimento em modelos bivariados ou multivariados. O uso de tabaco não eletrônico nos últimos 30 dias foi associado ao aumento da chance de um resultado adverso na gravidez em modelos multivariáveis, mas não a um resultado adverso de nascidos vivos. Comparado ao uso de cigarros nos últimos 30 dias, o uso de cigarros eletrônicos nos últimos 30 dias durante a gravidez não foi associado a chances reduzidas de nascimento ou resultado da gravidez. Os resultados de nosso estudo mostram que o uso de cigarro eletrônico durante a

Parecer USP - OS 02/2022- PARTE I GGTAB (Impactos à saúde) (2782261) SEI 25351.911221/2019-74 / pg. 3824

gravidez permanece baixo e a taxa atual de tabagismo entre mulheres grávidas nos Estados Unidos ainda é alta. Isso sugere que as abordagens atuais para cessação do tabagismo voltadas para mulheres grávidas podem ser melhoradas. O pré-natal é um momento oportuno para fornecer cuidados baseados em evidências para a intervenção de cessação do tabagismo. O uso de cigarro eletrônico durante a gravidez pode ser indicativo de um desejo de reduzir ou parar de fumar cigarros convencionais e, dada a maior probabilidade de uso duplo com outros produtos de tabaco e as conhecidas consequências negativas do uso de nicotina para a saúde no desenvolvimento fetal, é importante que os médicos avaliem e explorem o uso de cigarros eletrônicos durante a gravidez, ao fornecer educação utilizando uma abordagem semelhante à usada atualmente para fumar cigarros combustíveis. Dadas as limitações do estudo, não podemos concluir que o uso de cigarro eletrônico durante a gravidez confere maior ou menor risco à mãe ou feto em relação ao tabagismo ou outro uso de tabaco, ou que os cigarros eletrônicos são uma alternativa menos arriscada ao tabagismo durante a gravidez. Os cigarros eletrônicos são uma tecnologia relativamente nova e estão evoluindo rapidamente, assim como seus padrões de uso. Pesquisas futuras devem dissociar os impactos do uso exclusivo de cigarro eletrônico do uso duplo na gravidez e nos resultados do parto entre amostras maiores de mulheres grávidas, examinar as diferenças nos biomarcadores de exposição entre grupos de mulheres grávidas que usam cigarro eletrônico e não cigarro eletrônico, e o impacto potencial dos biomarcadores de exposição na gravidez e nos resultados do parto[65].

Foram usados dados da pesquisa transversal do Programa Canadense de Vigilância Pediátrica de 2019 sobre lesões/doenças relacionadas ao vaping. As análises se concentraram em casos de lesões/doenças (n = 71) entre crianças e adolescentes de 0 a 17 anos que se apresentaram aos pediatras participantes por um dano relacionado à inalação de aerossóis para vaping. Realizamos análises descritivas e regressão logística para explorar associações entre apresentações graves que requerem hospitalização ou internação em unidade de terapia intensiva (UTI) e características de casos selecionados. Dos 71 casos relatados de lesões/doenças relacionadas à inalação de aerossóis vaping, 56% dos pacientes eram do sexo masculino e 68% tinham entre 15 e 17 anos. O

Parecer USP - OS 02/2022- PARTE I GGTAB (Impactos à saúde) (2782261) SEI 25351.911221/2019-74 / pg. 3825

vaping de nicotina foi relatado em 42% dos casos e o de cannabis em 24%. Cinquenta e quatro por cento apresentaram desconforto respiratório, 18% com sintomas de intoxicação por nicotina e 41% necessitaram de internação e/ou internação em UTI. Casos com dificuldade respiratória tiveram maior chance de internação/admissão em UTI (odds ratio [OR]=5,37, intervalo de confiança [IC] de 95%:1,76 a 16,39). A inalação de aerossóis vaping entre crianças e adolescentes no Canadá pode contribuir para lesões e doenças agudas, algumas exigindo hospitalização e/ou internação na UTI. Usando dados da pesquisa transversal de lesões/doenças relacionadas ao vaping do CPSP de 2019 de pediatras canadenses, este estudo forneceu uma visão geral descritiva de casos de lesões relacionados à inalação de aerossóis vaping e identificou vários fatores de risco potenciais, embora associações claras entre as variáveis do estudo e casos graves não puderam ser estabelecidos devido ao pequeno tamanho da amostra. O trabalho futuro deve buscar obter uma melhor compreensão dos fatores de risco e proteção para essas lesões/doenças, o que pode ajudar a informar intervenções clínicas preventivas, de saúde pública e políticas para reduzir os danos associados ao uso de dispositivos vaping por jovens[66].

Investigamos o efeito da exposição passiva à nicotina no chiado, sintomas brônquicos e falta de ar relatados anualmente na coorte prospectiva do Southern California Children Health Study. Os dados foram coletados dos participantes do estudo (n = 2.097) com pesquisas anuais repetidas de 2014 (idade média: 17,3 anos) a 2019 (idade média: 21,9). Usamos regressão logística de efeito misto para avaliar a associação entre vape de nicotina de segunda mão e sintomas respiratórios após o controle de fatores de confusão relevantes. A prevalência de vape de nicotina de segunda mão aumentou de 11,7% para 15,6% durante o período do estudo nessa população. A prevalência de sibilância, sintomas brônquicos e falta de ar variou de 12,3% a 14,9%, 19,4% a 26,0% e 16,5% a 18,1%, respectivamente, durante o período do estudo. Associações de exposição passiva à nicotina vape com sintomas brônquicos (OR 1,40, 95% CI 1,06 a 1,84) e falta de ar (OR 1,53, 95% CI 1,06 a 2,21) foram observadas após o controle de vaping, exposição ativa e passiva ao tabaco ou cannabis, e características demográficas (idade, gênero, raça/ etnia e escolaridade dos

Parecer USP - OS 02/2022- PARTE I GGTAB (Impactos à saúde) (2782261) SEI 25351.911221/2019-74 / pg. 3826

pais). Associações mais fortes foram observadas quando a análise foi restrita a participantes que não eram fumantes. Não houve associação com sibilância após ajuste para fatores de confusão. Observamos associações de exposição passiva a cigarros eletrônicos em casa com sintomas brônquicos e falta de ar, após contabilizar a co-exposição a outros produtos de tabaco e cannabis. O estudo satisfaz vários critérios de causalidade, incluindo avaliação prospectiva da relação temporal, associações relativamente fortes e plausibilidade biológica. No entanto, esses achados precisam ser replicados em outras populações de estudo e em projetos de estudo, incluindo estudos de desafio de exposição passiva à nicotina e estudo de mérito em modelos animais, para estabelecer uma associação causal entre a exposição passiva à nicotina vape e sintomas respiratórios. Se for causal, a redução da exposição doméstica a cigarros eletrônicos de segunda mão reduziria a carga de sintomas respiratórios e forneceria uma justificativa convincente para a regulamentação do uso de cigarros eletrônicos em locais públicos.

Usando dados do Monitorando o Futuro de 2017e2019, examinamos adolescentes dos EUA na oitava, 10ª e 12ª séries pesquisadas em escolas dos estados contíguos. Os sintomas depressivos foram medidos por meio de perguntas sobre afeto negativo e desesperança. O resultado incluiu vaping com o uso de cigarro; vaping sem uso de cigarro; uso de cigarro sozinho; e nem. As covariáveis de controle incluíram sexo, raça, nível mais alto de educação dos pais e notas médias. A amostra incluiu 32.636 adolescentes. Os sintomas depressivos foram positivamente associados ao vaping comórbido e ao uso de cigarros em todas as séries (alunos da oitava série: razão de chances ajustada [aOR] = 3,52 [intervalo de confiança de 95% (IC): 1,94e6,39]; alunos do 10º ano: aOR = 2,26 [95% IC: 1,51e3,38]; alunos do 12º ano: aOR = 1,81 [IC 95%: 1,05e3,12]); vaping sem uso de cigarro entre alunos da oitava série (alunos da oitava série: aOR = 2,01 [95% CI: 1,46e2,77]; alunos da 10ª série: aOR = 1,20 [IC 95%: 0,97e1,49]; alunos da 12ª série: aOR = 1,20 [95 % CI: 0,84e1,70]); e uso de cigarro sozinho entre alunos da oitava e 10ª série (alunos da oitava série: aOR = 2,91 [IC 95%: 1,50e5,62]; alunos da 10ª série: aOR = 2,29 [IC 95%: 1,35e3,88]; alunos da 12ª série: aOR = 1,73 [IC 95%: 0,83e3,61]). Adolescentes da oitava série com sintomas depressivos têm chances aumentadas de vaporizar

Parecer USP - OS 02/2022- PARTE I GGTAB (Impactos à saúde) (2782261) SEI 25351.911221/2019-74 / pg. 3827

nicotina com e sem uso de cigarro. À medida que a prevalência do vaping aumenta, a avaliação clínica do vaping adolescente deve reconhecer concomitantemente possíveis correlatos de saúde mental. Vaping pode ser um marcador para uma constelação mais ampla de problemas de saúde de adolescentes, incluindo saúde mental.

Os dados da Onda 4 (2016−2018) do estudo Population Assessment of Tobacco and Health foram analisados em 2020. Foram incluídos participantes do sexo masculino com idade ≥20 anos que responderam à questão da disfunção erétil. Modelos de regressão logística multivariada examinaram a associação do uso de ENDS com disfunção erétil na amostra completa e em uma amostra restrita (adultos de 20 a 65 anos sem diagnóstico prévio de doença cardiovascular) enquanto ajustavam para múltiplos fatores de risco. A proporção de disfunção erétil variou de 20,7% (amostra completa) a 10,2% (amostra restrita). A prevalência do uso atual de SEAN nas amostras completa e restrita foi de 4,8% e 5,6%, respectivamente, com 2,1% e 2,5%, respectivamente, relatando uso diário. Os atuais usuários diários de ENDS foram mais propensos a relatar disfunção erétil do que nunca usuários em ambas as amostras completas (AOR=2,24, 95% CI=1,50, 3,34) e restritas (AOR=2,41, 95% CI=1,55, 3,74). Na amostra completa, histórico de doença cardiovascular (versus não presente) e idade ≥65 anos (versus idade 20−24 anos) foram associados à disfunção erétil (AOR=1,39, 95% CI=1,10, 1,77; AOR= 17,4, 95% IC=12,15, 24,91), enquanto a atividade física foi associada a menores chances de disfunção erétil em ambas as amostras (intervalo AOR=0,44 0,58). O uso de ENDS parece estar associado à disfunção erétil independente da idade, doença cardiovascular e outros fatores de risco. Enquanto os ENDS permanecem sob avaliação para redução de danos e potencial de cessação do tabagismo, os usuários de ENDS devem ser informados sobre a possível associação entre o uso de ENDS e disfunção erétil[69].

A amamentação é benéfica tanto para as mães quanto para os bebês. Infelizmente, alguns bebês não são amamentados pelo tempo recomendado. Estudos anteriores identificaram vários fatores demográficos, socioeconômicos, biológicos e comportamentais que afetam as práticas de amamentação.

Parecer USP - OS 02/2022- PARTE I GGTAB (Impactos à saúde) (2782261) SEI 25351.911221/2019-74 / pg. 3828

Atualmente, faltam estudos que examinem a influência dos sistemas eletrônicos de administração de nicotina (ENDS) nas práticas de amamentação. Este estudo transversal de base populacional utilizou dados do Sistema de Avaliação e Monitoramento de Risco de Gravidez 2016-2018 (n = 42.827). Testes qui-quadrado e análises de regressão logística multivariada foram realizados. A prevalência de uso pré-natal de SEAN foi de 0,9%. Apenas 40,8% das mulheres que usaram ENDS durante a gravidez amamentaram por pelo menos 3 meses em comparação com 68,5% das mulheres que não usaram ENDS durante a gravidez. No modelo multivariado, as chances de amamentação por pelo menos 3 meses foram significativamente menores em mulheres que usaram ENDS durante a gravidez em comparação com aquelas que não usaram ENDS; odds ratio (intervalo de confiança de 95%) 0,63 (0,44-0,89; p = 0,010). A exposição pré-natal ao ENDS está negativamente associada à duração da amamentação, independentemente de potenciais fatores de confusão. Esta descoberta sugere que a triagem para o uso de ENDS durante a gravidez pode desempenhar um papel vital na identificação de mulheres em risco de amamentação abaixo do ideal e oferecer suporte contínuo para melhorar as práticas de amamentação[70].

O uso de dispositivos eletrônicos de entrega de nicotina (ENDs) aumentou para um nível epidêmico entre estudantes do ensino médio e pessoas de 18 a 34 anos. Até onde sabemos, existem apenas 7 casos relatados de pneumotórax espontâneo (SP-PTX) associados ao vaping, e aqui descrevemos 4 casos adicionais. Propomos identificar este processo patológico como uma nova entidade, o Pneumotórax Espontâneo Associado ao Vaping (VASP). O VASP requer tratamento intervencionista precoce e tem uma alta taxa de recorrência, e sugerimos que a cessação do vaping e o tratamento intervencionista precoce, incluindo toracostomia com tubo e tratamento cirúrgico, são necessários na maioria dos casos para prevenir recorrências. Em resumo, nossa série de casos propõe o novo processo patológico “VASP” para a literatura. Sugerimos que a cessação do vaping e o tratamento intervencionista precoce, incluindo toracostomia com tubo e tratamento cirúrgico, são necessários na maioria dos casos para prevenir recorrências e pode melhorar a qualidade de vida e limitar o custo dos cuidados de saúde. A educação em massa sobre os perigos do vaping

Parecer USP - OS 02/2022- PARTE I GGTAB (Impactos à saúde) (2782261) SEI 25351.911221/2019-74 / pg. 3829

por meio de várias plataformas sociais pode ajudar a conter essa epidemia e mitigar os problemas de saúde relacionados a essa crise nacional[71].

Esta revisão examina o risco de resultados perinatais adversos após o uso de sistemas eletrônicos de entrega de nicotina (ENDS) durante a gravidez e considera se há dados suficientes para apoiar ENDS como uma abordagem de redução de danos durante a gravidez. Sete artigos avaliaram os resultados perinatais após o uso de ENDS durante a gravidez. Houve evidências de que o uso de ENDS estava associado a um risco aumentado de alguns resultados perinatais adversos (por exemplo, pequeno para a idade gestacional). No entanto, o uso repetido de conjuntos de dados, dados insuficientes (p. CC)) impacta o risco de resultados perinatais adversos em relação ao tabagismo CC sozinho. Os dados atuais ainda são insuficientes para apoiar o ENDS como uma abordagem de redução de danos, embora os resultados justifiquem preocupação e uma investigação mais detalhada do uso de ENDS durante a gravidez. Direções de pesquisas futuras, bem como implicações para recomendações clínicas e ciência reguladora do tabaco, são discutidas. Embora permaneçam lacunas na literatura e haja alguns achados conflitantes, o corpo da literatura atualmente disponível sugere que o uso de ENDS (isolado ou uso duplo) durante a gravidez pode aumentar o risco de resultados perinatais adversos em relação ao não uso de TP. Além disso, o atual corpo de evidências não fornece suporte claro para ENDS como uma estratégia eficaz de redução de danos para grávidas que fumam CCs. No entanto, além de comparar as categorias de uso versus não uso, uma avaliação mais sutil do impacto por tempo de uso (ou seja, primeiro vs. segundo vs. terceiro trimestre), frequência de uso, nível de nicotina e outras características do produto (por exemplo, sabor, tipo de dispositivo), bem como o impacto de ENDS em outros resultados (por exemplo, natimorto, placentação anormal) é necessário para quantificar com precisão o risco do uso de ENDS durante a gravidez em resultados perinatais adversos.

O objetivo deste estudo é avaliar a associação do uso de produtos eletrônicos de nicotina (PEV) e suas manifestações respiratórias em uma amostra nacionalmente representativa de adolescentes nos EUA. Foram usadas evidências transversais de 9.750 adolescentes na onda 3 (outubro de 2015 a

Parecer USP - OS 02/2022- PARTE I GGTAB (Impactos à saúde) (2782261) SEI 25351.911221/2019-74 / pg. 3830

outubro de 2016) da pesquisa de Avaliação de Tabaco e Saúde da População (PATH). Ajustando para dados demográficos, número de cigarros e charutos usados ao longo da vida, regras domésticas sobre o uso de tabaco e tabaco usado por outros membros da família, usamos modelos de regressão logística para examinar as associações entre o uso de ENP e suas manifestações respiratórias no ano anterior. Entre 9.750 adolescentes, 12% (n = 1.105) usaram PEV no ano passado. Em comparação com não usuários, os usuários de ENP do ano passado tiveram chances 37% maiores de sibilos em geral (taxa de chances ajustada (AOR) = 1,37, intervalo de confiança de 95% (IC): 1,11–1,71, p = 0,005) e chances mais altas de sibilância 4–12 vezes ou >12 vezes por ano versus ausência de sibilância (AOR = 1,57, IC 95%: 1,01–2,46, p = 0,05 e AOR = 2,58, IC 95%: 1,04–6,41, p = 0,04, respectivamente). Além disso, as chances de tosse seca à noite foram 23% maiores entre os usuários de PEV do que entre os não usuários (AOR = 1,23, IC 95%: 1,04–1,46, p = 0,02). Não houve associação entre o uso de ENP no ano anterior e sibilos induzidos por exercícios ou diagnóstico de asma. Entre aqueles com asma, não houve evidência de associação entre o uso de ENP e inalador de ação prolongada ou uso de inalador de alívio rápido. O uso de PEV entre adolescentes está associado ao aumento da frequência de sibilância e tosse seca. O reconhecimento precoce de manifestações clínicas pulmonares entre jovens usuários de PEV deve ser uma consideração crítica nos esforços regulatórios e de prevenção para proteger a saúde pública e nos esforços clínicos para prevenir a progressão para complicações pulmonares graves. Nossas evidências sugerem que o uso de cigarros eletrônicos entre os jovens está associado a uma maior probabilidade de tosse e chiado no peito. Estudos publicados anteriormente sobre os efeitos pulmonares do vaping em populações adolescentes são limitados a evidências obtidas em certos estados dos EUA ou em países fora dos EUA. No entanto, nosso estudo é único, pois tem um dos maiores tamanhos de amostra e é o primeiro estudo nacionalmente representativo entre jovens nos EUA que examina o uso de ENP e sua associação com múltiplas variáveis, incluindo tosse, chiado no peito, chiado induzido por exercício, diagnóstico de asma, e o uso de inaladores de ação longa e de ação curta, enquanto se controla uma série de variáveis que demonstraram em estudos anteriores influenciar os resultados respiratórios. A compreensão dessas associações pode ter implicações nos

Parecer USP - OS 02/2022- PARTE I GGTAB (Impactos à saúde) (2782261) SEI 25351.911221/2019-74 / pg. 3831

efeitos respiratórios de longo prazo e pode ajudar a orientar estudos futuros. Nossos resultados podem ser usados para educar e capacitar médicos, pais e adolescentes sobre possíveis preocupações relacionadas aos comportamentos de uso de cigarros eletrônicos e destacar a importância crucial das intervenções de prevenção e cessação abordando esses comportamentos. Nossos resultados também sugerem que o FDA deve considerar a inclusão de exames de sintomas clínicos subagudos precoces de toxicidade pulmonar entre os jovens ao considerar o impacto dos cigarros eletrônicos e produtos vaping na saúde pública[73].

Embora fumantes grávidas possam perceber os cigarros eletrônicos (e-cigarros) como alternativas seguras para fumar cigarros combustíveis, poucos estudos avaliaram o uso perinatal de cigarros eletrônicos e seus efeitos associados à saúde. Analisamos dados do Sistema de Monitoramento de Avaliação de Risco na Gravidez (PRAMS, 2016–2018) para 16.022 mulheres que deram à luz recentemente e relataram fumar cigarros combustíveis antes da gravidez. Usando valores preditivos marginais médios de regressão logística multivariada para produzir razões de prevalência ajustadas (aPRs), estimamos a prevalência de tabagismo durante a gravidez e resultados adversos do nascimento associados ao uso de cigarros eletrônicos. No total, 14,8% das mulheres fumantes relataram o uso de cigarros eletrônicos antes da gravidez. Não houve associação entre o uso de cigarro eletrônico antes da gravidez e o consumo de cigarros combustíveis durante a gravidez (aPR 0,95; IC 95% 0,88, 1,02); no entanto, o uso de cigarro eletrônico durante a gravidez foi associado a maior prevalência de tabagismo durante a gravidez (aPR 1,65; IC 95% 1,52, 1,80). Nesta amostra, não observamos evidências para apoiar a redução do risco de parto prematuro, idade gestacional pequena e baixo peso ao nascer em comparação com o tabagismo durante a gravidez. A prevalência de BPN foi maior para aquelas que usaram cigarro eletrônico, mesmo que exclusivamente, em comparação com as mulheres que pararam totalmente de fumar. Esses resultados sugerem que os cigarros eletrônicos não devem ser considerados uma alternativa segura ao tabagismo durante a gravidez[74].

Parecer USP - OS 02/2022- PARTE I GGTAB (Impactos à saúde) (2782261) SEI 25351.911221/2019-74 / pg. 3832

Os dados do PRAMS (Sistema de Monitoramento de Avaliação de Risco na Gravidez) de 2016–2018 foram usados para avaliar a associação entre o uso de cigarro eletrônico durante os 3 meses anteriores e os últimos 3 meses de gravidez entre 79.176 indivíduos com nascidos vivos recentes e os seguintes resultados do nascimento: nascimento prematuro, pequeno para a idade gestacional e baixo peso ao nascer (BPN). Razões de prevalência ajustadas foram geradas usando previsões marginais médias de modelos de regressão logística multivariada. Os modelos foram estratificados por tabagismo pré-natal de cigarros combustíveis e frequência de uso de cigarro eletrônico (diário ou menor que o uso diário). Nos 3 meses anteriores à gravidez, 2,7% (IC 95% 2,6–2,9%) das entrevistadas usaram cigarros eletrônicos; 1,1% (95% CI 1,0–1,2%) usou cigarros eletrônicos durante os últimos 3 meses de gravidez. O uso de cigarro eletrônico antes da gravidez não foi associado a resultados adversos no parto. O uso de cigarro eletrônico durante a gravidez foi associado ao aumento da prevalência de BPN em comparação com o não uso (8,1% vs 6,1%; razão de prevalência ajustada 1,33; IC 95% 1,06–1,66). Entre os entrevistados que também não fumaram cigarros combustíveis durante a gravidez (n = 72.256), o uso de cigarro eletrônico foi associado a maior prevalência de BPN (10,6%; razão de prevalência ajustada 1,88; IC 95% 1,38–2,57) e parto prematuro (12,4%; razão de prevalência ajustada 1,69; IC 95% 1,20–2,39). Quando estratificada pela frequência de uso de cigarro eletrônico, as associações foram observadas apenas para usuários diários. O uso de cigarro eletrônico durante a gravidez, principalmente quando usado diariamente por indivíduos que também não fumam cigarros combustíveis, está associado a resultados adversos no parto[75].

O uso de produtos eletrônicos de vapor (EVPs) aumentou dramaticamente na última década. Os objetivos do nosso estudo foram examinar a frequência do uso de EVP; identificar características demográficas, comportamentos de risco e crenças sobre vaping; e determinar sintomas associados a EVPs entre adolescentes. Um questionário abordando esses objetivos foi aplicado a uma amostra de conveniência de indivíduos com idade entre 12 e 23 anos. Entre 494 questionários preenchidos, 80% dos respondentes foram considerados experimentadores/não usuários (nunca experimentaram ou tentaram uma vez) e

Parecer USP - OS 02/2022- PARTE I GGTAB (Impactos à saúde) (2782261) SEI 25351.911221/2019-74 / pg. 3833

20% foram considerados usuários frequentes (pelo menos uma vez por mês). Identificamos características demográficas e comportamentos de risco associados ao uso de EVP. Nos últimos 6 meses, os usuários frequentes eram mais propensos a relatar dor de cabeça, tosse, distúrbios do sono, desidratação, fraqueza, coração acelerado, dor no peito e tremores. Nossas descobertas fornecem evidências para apoiar os esforços para diminuir o uso de EVP por meio de triagem, educação e estratégias preventivas. Essas descobertas destacam a importância da triagem para uso de substâncias, comportamentos de risco e ACEs para identificar populações potencialmente de alto risco para intervenção educacional. Compreender os sintomas médicos em usuários de EVP pode ajudar os provedores a reconhecer essa associação no ambiente clínico. Pesquisas futuras devem acompanhar os usuários de EVP longitudinalmente para melhor elucidar os efeitos adversos crônicos e otimizar estratégias de triagem e intervenções direcionadas[76].

Realizamos uma análise transversal de 57.046 entrevistados de 32 estados dos EUA no Sistema de Monitoramento de Avaliação de Risco na Gravidez de 2016–2017. As entrevistadas relataram o uso de ENDS e cigarros durante os últimos 3 meses de gravidez; isso foi relacionado com os resultados do nascimento documentados na certidão de nascimento, incluindo peso ao nascer, idade gestacional, idade gestacional pequena e nascimento prematuro. Durante os últimos 3 meses de gravidez, 0,5% das mulheres usaram apenas ENDS, 0,8% eram usuárias duplas de ENDS e cigarros e 8,0% usaram apenas cigarros. Em modelos ajustados, bebês de mulheres que usaram ENDS pesavam apenas 57,8 gramas a menos (95% CI 134,2, 18,6; p=0,14) e nasceram 0,21 semanas antes (95% CI 0,45, 0,03; p=0,09) do que bebês de não usuários. Bebês nascidos de usuários duplos tiveram 193,9 gramas a menos (IC 95% 274,9, 112,8; p<0,01) e tiveram 1,93 chances a mais de nascer pequenos para a idade gestacional (IC 95% 1,31, 2,83; p<0,01) do que lactentes de não usuárias. O aumento do uso de ENDS entre mulheres em idade reprodutiva e meninas adolescentes pode levar ao uso futuro durante a gravidez. Embora tenhamos encontrado algumas evidências de que o uso de ENDS pré-natal foi associado a resultados adversos do nascimento, incluindo peso ao nascer reduzido e idade gestacional, estimativas imprecisas sugerem que mais pesquisas e projetos

Parecer USP - OS 02/2022- PARTE I GGTAB (Impactos à saúde) (2782261) SEI 25351.911221/2019-74 / pg. 3834

metodológicos alternativos são necessários para estabelecer um efeito causal. Os questionários atuais para monitorar o uso de SEAN devem ser atualizados para capturar a exposição à nicotina com mais precisão. Também há uma necessidade crescente de os médicos rastrearem e documentarem sistematicamente o uso de novos produtos de tabaco por suas pacientes, incluindo ENDS, tanto durante a gravidez quanto após o parto[77].

Entre junho de 2018 e 2019, foram realizadas entrevistas qualitativas em profundidade com 62 jovens adultos que usam cigarros eletrônicos (de 18 a 25 anos) e moram no sul da Califórnia. Exploramos as preferências de produtos dos participantes, padrões de uso diário de cigarros eletrônicos, histórico de vaping, experiências de abstinência e tentativas de parar ou períodos de cessação. Usamos uma abordagem de análise temática para interpretar as transcrições. Os adultos jovens discutiram nove dimensões da dependência de vaping que foram organizadas em duas categorias: 1) sintomas gerais de dependência de nicotina e 2) sintomas de dependência únicos relacionados ao vaping. Os sintomas de dependência de nicotina incluíam desejo e urgência de usar, aumento do uso para alcançar os efeitos desejados e tentativas malsucedidas de parar e abstinência. Os sintomas exclusivos da dependência do vaping incluíam maior consumo de nicotina devido à acessibilidade e falta de restrições, vaping habitual, incapacidade de rastrear a frequência do vaping, gratificação e conforto imediatos, aceitabilidade e normas sociais e consciência da dependência do vaping. Jovens adultos que vaporizam relataram indicadores de dependência de cigarro eletrônico que merecem pesquisas futuras. Embora certas caracterizações da dependência de cigarro eletrônico tenham se mostrado muito parecidas com a dependência de nicotina de maneira mais ampla, o estudo atual revelou percepções únicas de como os jovens adultos que vaporizam experimentam a dependência de cigarro eletrônico. Características dos cigarros eletrônicos que diferem dos cigarros tradicionais, como dificuldade em quantificar o uso de cigarros eletrônicos, vaping habitual, aceitabilidade e normas sociais, falta de restrições e acessibilidade ao vaping e gratificação imediata e conforto sentidos pelos dispositivos vaping podem reforçar o uso contínuo e a dependência[78].

Parecer USP - OS 02/2022- PARTE I GGTAB (Impactos à saúde) (2782261) SEI 25351.911221/2019-74 / pg. 3835

Este estudo incluiu dados de 195.443 estudantes de graduação e pós-graduação dos EUA com idades entre 18 e 39 anos que participaram das pesquisas do National College Health Assessment da primavera de 2017 ao outono de 2018. Histórico de diagnóstico de transtorno de déficit de atenção/hiperatividade e uso atual de cigarros convencionais, E- cigarros e outros produtos de tabaco foram determinados por questionários. Modelos de regressão logística estimaram as ORs e os ICs de 99% do uso de cigarros convencionais, cigarros eletrônicos e outros produtos derivados do tabaco de acordo com o histórico de transtorno de déficit de atenção/hiperatividade. Entre os 195.443 alunos, 16.800 (8,35%) eram usuários atuais de cigarro convencional e 15.863 (7,89%) eram usuários atuais de cigarro eletrônico; 16.283 (8,10%) tinham histórico de diagnóstico de transtorno de déficit de atenção/hiperatividade. Após o ajuste para dados demográficos, socioeconômicos, fatores de estilo de vida, IMC, ansiedade e depressão, o OR do uso de cigarro eletrônico entre participantes com transtorno de déficit de atenção/hiperatividade, em comparação com aqueles sem transtorno de déficit de atenção/hiperatividade, foi de 1,72 (99% IC=1,60, 1,85), comparável à magnitude das associações para outros produtos de tabaco. Entre os estudantes de graduação e pós-graduação dos EUA, há uma associação significativa entre o diagnóstico de transtorno de déficit de atenção/hiperatividade e o uso atual de cigarros eletrônicos. As consequências para a saúde do uso de cigarros eletrônicos entre indivíduos com diagnóstico de transtorno de déficit de atenção/hiperatividade justificam uma investigação mais aprofundada[79].

A lesão pulmonar associada ao uso de cigarro eletrônico e vaping (EVALI) foi identificada pela primeira vez em 2019. Desde então, grupos de casos foram relatados na literatura. Nosso objetivo foi descrever a apresentação clínica de adolescentes com EVALI no departamento de emergência e seus resultados clínicos. Em nossa série de casos, identificamos sete adolescentes diagnosticados com EVALI. Descrevemos seus sinais e sintomas na apresentação ao departamento de emergência e seu curso clínico. Os sintomas mais comuns na apresentação foram tossir, falta de ar e vômitos. Cada um desses sintomas foi observado em 71% dos pacientes (n = 5), embora nem sempre juntos. Taquicardia sinusal foi observada em 100% dos pacientes (n =

Parecer USP - OS 02/2022- PARTE I GGTAB (Impactos à saúde) (2782261) SEI 25351.911221/2019-74 / pg. 3836

7) e taquipneia em 85% (n = 6). Enquanto 85% (n = 6) necessitaram de hospitalização para suporte respiratório, todos os pacientes receberam alta em ar ambiente. Após o diagnóstico de EVALI, 85% dos pacientes (n = 6) foram tratados com esteroides. Nosso estudo suporta que EVALI pode apresentar sintomas respiratórios e gastrointestinais. Pode levar à insuficiência respiratória aguda que requer suporte respiratório e internação hospitalar. As queixas respiratórias são um motivo comum para os adolescentes se apresentarem ao pronto-socorro, e os médicos devem considerar o EVALI quando houver um histórico de uso recente de dispositivos vaping. Também sugerimos aconselhar os adolescentes contra o uso de cigarro eletrônico com e sem produtos contendo THC, sempre que essa história for eliciada no SE[80].

Embora o aerossol do cigarro eletrônico (e-cigarette) contenha substâncias tóxicas semelhantes aos cigarros combustíveis, poucos estudos examinaram sua influência na fecundabilidade. Avaliamos a associação entre o uso de cigarro eletrônico e a fecundidade, em geral e de acordo com o histórico de consumo de cigarros combustíveis, em uma coorte de 4.586 mulheres norte-americanas (com idades entre 21 e 45 anos) inscritas durante 2017–2020 no Pregnancy Study Online, um estudo prospectivo baseado na Web. As mulheres relataram o uso atual e anterior de cigarro eletrônico em questionários de linha de base e de acompanhamento, e preencheram questionários de acompanhamento bimestralmente até a gravidez autorreferida ou censura. Razões de fecundabilidade e intervalos de confiança de 95% foram calculados usando modelos de probabilidades proporcionais, controlando possíveis fatores de confusão. No geral, 17% das mulheres já usaram cigarros eletrônicos e 4% eram usuárias atuais. Em comparação com nunca ter usado cigarros eletrônicos, o uso atual de cigarros eletrônicos foi associado a fecundabilidade ligeiramente menor (taxa de fecundidade = 0,84, intervalo de confiança de 95% (IC): 0,67, 1,06). Em comparação com não usuários atuais de cigarros eletrônicos e cigarros combustíveis, as taxas de fecundidade foram 0,83 (IC 95%: 0,54, 1,29) para usuários duplos atuais de cigarros eletrônicos e cigarros combustíveis, 0,91 (IC 95%: 0,70, 1,18) para e - usuários de cigarros que eram não fumantes de cigarros combustíveis e 1,01 (IC 95%: 0,85, 1,20) para não usuários de cigarros eletrônicos que eram fumantes atuais de cigarros combustíveis. O uso atual de

Parecer USP - OS 02/2022- PARTE I GGTAB (Impactos à saúde) (2782261) SEI 25351.911221/2019-74 / pg. 3837

cigarros eletrônicos foi associado a uma fecundidade ligeiramente reduzida, mas as estimativas de suas associações independentes e conjuntas com o tabagismo foram inconsistentes e imprecisas[81].

Esta foi uma série de casos retrospectivos de pacientes ≤ 21 anos com EVALI confirmada ou provável (conforme definido pelos Centros de Controle de Doenças) que resultaram em admissão na unidade de terapia intensiva pediátrica (PICU) de um grande hospital infantil acadêmico terciário entre agosto de 2019 e janeiro de 2020. Foram seis pacientes elegíveis, com idade mediana de 17 anos. Todos os pacientes relataram tetrahidrocanabinol (THC), bem como uso de cigarro eletrônico de nicotina. Metade dos pacientes tinha diagnóstico preexistente de asma e quatro pacientes apresentavam comorbidades de saúde mental. Todos os pacientes apresentavam alcalose respiratória e radiografia de tórax mostrando infiltrados bilaterais difusos; dois pacientes apresentaram pneumomediastino, ar subcutâneo e/ou pneumotórax. A relação mais baixa documentada de saturação de oxigênio para oxigênio inspirado (SpO2:FiO2 ou relação S/F) variou de 146 a 296. Dois pacientes necessitaram de uma linha arterial, com menor relação de oxigênio arterial para oxigênio inspirado (PaO2:FiO2 ou P/F razão) de 197 e 165. Dois pacientes testaram positivo para rinovírus e as culturas respiratórias foram negativas para todos os pacientes. Quatro pacientes realizaram TC de tórax, que mostrou opacidades difusas em vidro fosco. Todos os pacientes necessitaram de ventilação não invasiva com pressão positiva, sendo que um evoluiu para ventilação invasiva. Todos os pacientes receberam antibióticos intravenosos de amplo espectro e esteróides, embora houvesse uma variabilidade considerável na dose, frequência e duração dos esteróides. O tempo de permanência hospitalar variou de 5 a 16 dias (mediana de 8,3 dias) com tempo de internação na PICU variando de 4 a 10 dias (mediana de 5,5 dias). Quatro pacientes tiveram teste de função pulmonar antes da alta, dois dos quais apresentaram diminuição da capacidade de difusão do pulmão para monóxido de carbono (DLCO). Não houve óbitos de pacientes. Esta série de casos de centro único descreve a apresentação, curso e tratamento de EVALI em uma unidade de terapia intensiva pediátrica. Nossos resultados mostram diferenças sutis na apresentação e manejo do adolescente gravemente doente e levantam muitas questões sobre as implicações de longo prazo na

Parecer USP - OS 02/2022- PARTE I GGTAB (Impactos à saúde) (2782261) SEI 25351.911221/2019-74 / pg. 3838

saúde pulmonar, morbidade e mortalidade. É importante ressaltar que esses casos ilustram as consequências de cuidados intensivos de um fenômeno de saúde pública e devem estimular mais pesquisas e políticas para abordar os efeitos negativos do vaping na saúde[82].

As evidências antes do estudo Scopus foram pesquisadas em abril de 2020, sem limite de data. Termos de pesquisa incluídos; “pré-natal E e-cig*” OU “e-cig* E gravidez” E “infan * AND neurocomportamento *” OU “recém-nascido E neurocomportamento *”. Não foram encontrados artigos avaliando cigarros eletrônicos e neurocomportamento infantil. Valor agregado do estudo. Este é o primeiro estudo a avaliar qualquer resposta neurocomportamental de uma criança como resultado da exposição pré-natal ao cigarro eletrônico. A gama de resultados prejudiciais da exposição pré-natal ao cigarro está bem estabelecida. Com iniciativas de saúde pública focadas na redução do tabagismo durante a gravidez para 6% até 2022, apesar da falta de evidências quanto à segurança para o bebê em desenvolvimento, os cigarros eletrônicos são usados como método de redução de danos. Os resultados indicam que, embora os resultados do nascimento não pareçam ser afetados pela exposição ao cigarro eletrônico, esses bebês têm um número maior de reflexos primitivos anormais e habilidades de autorregulação marginalmente diminuídas, semelhantes aos bebês expostos ao cigarro no período pré-natal, em comparação com os não expostos. bebês. Mais pesquisas são necessárias para testar os efeitos do uso de cigarro eletrônico durante a gravidez, juntamente com outras formas de terapia de reposição de nicotina para explorar completamente o impacto da nicotina no bebê. Este estudo contribui para o debate atual sobre o uso de cigarro eletrônico como um método de redução de danos com possíveis implicações para a política de saúde pública. Oitenta e três bebês foram envolvidos no estudo, expostos pré-natalmente a cigarros ou e-cigarros ou não exposto a nenhum dos dois. As diferenças foram avaliadas entre esses três grupos para resultados de nascimento e pontuações na Escala de Avaliação Comportamental Neonatal (NBAS) com um mês de idade. Bebês expostos a cigarros e cigarros eletrônicos tiveram um número significativamente maior de reflexos anormais ($p = 0,001$; $p = 0,002$). Tanto para a autorregulação quanto para a maturidade motora, os bebês expostos ao cigarro tiveram um desempenho significativamente pior ($p =$

Parecer USP - OS 02/2022- PARTE I GGTAB (Impactos à saúde) (2782261) SEI 25351.911221/2019-74 / pg. 3839

0,010; p = 0,02), com os bebês expostos ao cigarro eletrônico tendo habilidades motoras diminuídas (p = 0,036) e marginalmente diminuídas para a auto-regulação (p = 0,057). Os resultados do nascimento, ou seja, peso ao nascer, gestação e perímetro cefálico, não diferiram para bebês expostos ao cigarro eletrônico em comparação com bebês que não foram expostos à nicotina no período pré-natal. Bebês expostos ao cigarro tiveram um peso ao nascer significativamente menor (p = 0,021) e circunferência da cabeça reduzida (p = 0,008) em comparação com bebês não expostos. Até onde sabemos, este é o primeiro estudo de pesquisa avaliando um resultado neurológico como resultado da exposição ao cigarro eletrônico. As descobertas disso têm implicações potencialmente importantes para as políticas de saúde pública em relação à segurança e ao uso de cigarros eletrônicos durante a gravidez[83].

Usamos dados do LuftiBus na escola (LUIS), uma pesquisa escolar de saúde respiratória de crianças realizada de 2013 a 2016 no cantão de Zurique, na Suíça. Os participantes foram questionados sobre o uso de cigarros, shishas e dispositivos eletrônicos para fumar (DEFs) e sintomas respiratórios atuais. Estudamos associações entre tabagismo e fatores de risco por meio de regressão logística. Foram incluídos 3.488 escolares. Entre as crianças de 6 a 12 anos, 90/1905 (5%) fumaram ocasionalmente (<uma vez/semana). Entre 13 e 17 anos, 563/1583 (36%) fumavam ocasionalmente, dos quais 414 fumavam DEFs, 409 shishas e 276 cigarros. Entre os jovens de 13 a 17 anos que fumavam com frequência (≥uma vez/semana), 41/54 (76%) fumavam cigarros. 22% dos jovens de 15 a 17 anos (104/477) usaram os três produtos. Fumar era mais comum em adolescentes do sexo masculino (OR ajustado, 2,1; IC 95%, 1,7 - 2,6), viviam em áreas rurais (1,8, IC 95%, 1,2 - 2,9 vs pequeno urbano) e cuja mãe (1,7, 95 % CI, 1,3 - 2,3) ou pai (1,5, 95% CI, 1,2 - 1,9) fumava. Sintomas respiratórios atuais como rinite, dispneia e sibilância foram mais comuns entre fumantes frequentes (44%, 30%, 12%, respectivamente) e fumantes ocasionais (32%, 22%, 13%) do que em nunca fumantes (29%,19 %, 8%, P para tendência <0,05). Fumar shishas e DEFs é comum entre os adolescentes suíços e muitas vezes combinado com o fumo de cigarros. Fumantes adolescentes relataram mais fumantes do que nunca fumantes. Recomendamos estratégias preventivas de tabagismo que incluam todas as formas de fumar[84].

Parecer USP - OS 02/2022- PARTE I GGTAB (Impactos à saúde) (2782261) SEI 25351.911221/2019-74 / pg. 3840

Os dados foram extraídos de 55.251 mulheres grávidas que participaram da pesquisa de Fase 8 do Sistema de Monitoramento de Avaliação de Risco na Gravidez entre 2016 e 2018. As participantes foram classificadas em três grupos com base em seus comportamentos de fumar no terceiro trimestre: abstinência completa de tabaco, tabagismo exclusivo de CC, ou uso exclusivo da CE. Os resultados adversos incluíram bebês pequenos para a idade gestacional (PIG), baixo peso ao nascer (BPN) e prematuros. Usuários de CE foram pareados com abstêmios completos e fumantes de CC que compartilham as mesmas características de linha de base em raça/etnia, idade, escolaridade, renda, adequação do cuidado pré-natal e status de tabagismo de CC no primeiro e segundo trimestre. A associação entre o uso de CE e os resultados adversos do parto foi examinada por análises de regressão logística ponderadas na população pareada. Entre as participantes, 1,0% das mulheres relataram ter usado AE durante o terceiro trimestre, 60% das quais relataram uso exclusivo de AE. Recém-nascidos de usuários de CE foram significativamente mais propensos a ser PIG (OR 1,76; IC 95% 1,04, 2,96), ter BPN (OR 1,53; IC 95% 1,06, 2,22) ou nascer prematuro (OR 1,86; IC 95% 1,11, 3.12) em comparação com os abstêmios de tabaco. No entanto, chances de gravidez de usuárias de CE resultando em PIG (OR 0,67; IC 95% 0,30, 1,47), BPN (OR 0,71; IC 95% 0,37, 1,37) ou parto prematuro (OR 1,06; IC 95% 0,46, 2,48) não foram significativamente menores do que os dos fumantes CC. Mesmo depois de contabilizar os fatores de risco compartilhados entre o uso de tabaco pré-natal e os resultados adversos do parto, o uso de CE continua sendo um fator de risco independente para complicações neonatais e não é uma alternativa mais segura ao tabagismo CC durante a gravidez. Até que mais pesquisas sejam concluídas, todas as mulheres grávidas são encorajadas a se abster de todos os produtos de tabaco, incluindo CEs[85].

Questão 3

Quais seriam os riscos e os impactos agudos, crônicos e subcrônicos conhecidos destes produtos?

Parecer USP - OS 02/2022- PARTE I GGTAB (Impactos à saúde) (2782261) SEI 25351.911221/2019-74 / pg. 3841

Com a evolução dos DEFS ou E-cigarros para a terceira e quarta geração, bem como a prevalência crescente de seu uso, tem havido um aumento compreensível de preocupação sobre seus efeitos na saúde. Esta preocupação é baseada principalmente em inconsistências entre o conteúdo real e a rotulagem dos ingredientes dos líquidos e emissões, o controle de qualidade inadequado na segurança e conteúdo dos líquidos utilizados, bem como uma ausência de fabricação certificada internacionalmente. Além disso, os líquidos estão disponíveis gratuitamente via Internet. Vem aumentando as evidências que indicam danos e até mortes associadas ou supostamente atribuíveis a o uso de cigarros eletrônicos foram relatadas. Além da nicotina, a maioria dos cigarros eletrônicos contém e emite substâncias potencialmente tóxicas, a exposição à nicotina é altamente variável e depende das características do dispositivo e do líquido, bem de como o dispositivo é operado; no entanto, tóxicos, cancerígenos e partículas ultrafinas conhecidas por causar efeitos adversos na saúde também foram encontrados, questionando a legitimidade de seu uso como substitutos. Além disso, o uso de cigarro eletrônico por curto prazo tem efeitos fisiológicos adversos imediatos semelhantes para aqueles vistos com o tabagismo e a exposição passiva ao vapor do cigarro eletrônico também tem potencial para causar efeitos adversos à saúde. Os efeitos nos diferentes órgãos e sistemas humanos podem ser: respiratório, cardiovascular, gastrointestinal, neurológico, urogenital e dermatológico [18].

Efeito respiratório

O surto de lesão pulmonar aguda relacionada à vaporização nos Estados Unidos, chamada EVALI (cigarro eletrônico ou uso de produto para vaporização associada à lesão pulmonar aguda), reacendeu as preocupações sobre os efeitos da vaporização na saúde. Os relatos de casos iniciais de lesão pulmonar relacionada à vaporização datam de 2012, mas o surto contínuo de EVALI começou no verão de 2019 e foi implicado em 2.807 casos e 68 mortes até o momento desta redação. A revisão da literatura científica revelou 216 casos de pacientes que abrangeram 41 relatos de lesão pulmonar do parênquima atribuída à vaporização. O tetrahidrocanabinol foi a substância mais comumente vaporizada, e o acetato de vitamina E foi encontrado em amostras de muitos indivíduos afetados. No entanto, nenhum componente ou contaminante

Parecer USP - OS 02/2022- PARTE I GGTAB (Impactos à saúde) (2782261) SEI 25351.911221/2019-74 / pg. 3842

específico foi identificado conclusivamente até o momento como a causa da lesão. Os pacientes apresentam tosse, dispneia, sintomas constitucionais e sintomas gastrointestinais. Os achados radiológicos e histopatológicos demonstram um espectro de padrões de lesão aguda inespecíficos. Um alto índice de suspeita combinado com uma boa história são as chaves para um diagnóstico preciso. O tratamento é de suporte; a taxa de mortalidade é baixa e a maioria dos pacientes se recupera. Os corticosteroides têm sido usados com aparente sucesso em pacientes com doença grave, mas estudos mais rigorosos são necessários para esclarecer seu papel no tratamento da lesão pulmonar relacionada à vaporização [19].

Uso de DEFs (E-cigarro, ou vapor) associado à lesão pulmonar (EVALI) é uma síndrome de lesão pulmonar aguda após o uso do produto e-cigarro ou vaporização que muitas vezes se apresenta com respiração, sintomas constitucionais e/ou gastrointestinais e, em alguns casos, progride para insuficiência respiratória, falência e morte. EVALI é um diagnóstico de exclusão em que casos confirmados podem apresentar história de uso de produto de cigarro eletrônico ou vaporização, evidência de infiltrado pulmonar na radiografia de tórax ou opacidades em vidro fosco na TC de tórax, falta de evidência de alternativa diagnóstica plausível e ausência de infecção pulmonar [20].

Os casos são definidos de acordo com uma história de uso de DEFs (E-cigarro ou vaping) dentro de 90 dias antes do início dos sintomas, infiltrados pulmonares na imagem do tórax e a ausência de infecção ou outros diagnósticos alternativos. Casos de EVALI foram relatados pela primeira vez ao CDC em agosto de 2019[20].

Os cigarros eletrônicos vêm em muitos formatos e tamanhos. A maioria tem uma bateria, um elemento de aquecimento e um local para armazenar um líquido. Alguns dispositivos têm configurações de voltagem modificáveis, que permitem que esses produtos sejam usados em uma ampla gama de temperaturas. Dispositivos de cigarro eletrônico ou vaporizador aquecem um líquido para produzir um aerossol para inalação. O líquido geralmente contém nicotina ou aromatizantes em proporção de diluente (propilenoglicol e glicerol), mas pode

Parecer USP - OS 02/2022- PARTE I GGTAB (Impactos à saúde) (2782261) SEI 25351.911221/2019-74 / pg. 3843

conter outros produtos químicos. Além disso, os DEFs podem ser usados para ofertar THC ou outras substâncias não contendo nicotina. Descobertas nacionais e estaduais indicam que THC contendo produtos de cigarro eletrônico ou vaporizador, particularmente aqueles de fontes informais (em contraste com aqueles comprados de fornecedores comerciais), como amigos, membros da família, ou revendedores presenciais ou online, são ligadas à maioria dos casos EVALI. Quase todos (96%) contendo THC produtos relatados foram embalados, e os cartuchos (pods) pré-preenchidos, e 89% foram adquiridos principalmente de fontes informais. Em contraste, 77% dos nicotina contendo os produtos eram vendidos como cartuchos pré-cheios, e 83% foram obtidos de fornecedores comerciais. Oitenta e dois por cento de 2.022 pacientes hospitalizados com informações sobre substâncias usadas em cigarros eletrônicos, ou vaping, nos 90 dias anteriores ao início dos sintomas relataram usar produtos contendo THC. Mais de 150 marcas de produtos contendo THC foram relatadas por pacientes com EVALI. Além disso, cigarro eletrônico, ou vaporizador, contendo produtos de THC têm formulações diferentes daquelas de produtos que contêm nicotina. Adicionando THC semi-sólido que é extraído da maconha para um E-líquido tradicional com propilenoglicol e / ou glicerol é um difícil processo, uma vez que os canabinoides são pouco solúveis em esses diluentes. Assim, outras substâncias são usadas para fabricar produtos líquidos contendo THC, como terpenos, para melhorar a miscibilidade do extrato de maconha em propilenoglicol/glicerol e óleos capazes de dissolver o extrato (por exemplo, diluentes, como triglicerídeos de cadeia média). Embora puro, o óleo de Cannabis de alta qualidade não pode conter diluentes, já a qualidade inferior do óleo de Cannabis pode incluí-los para dar sabor, consistência, ou diluir os óleos de Cannabis para aumentar a lucratividade [20].

A maioria dos pacientes com EVALI são homens (70%) e brancos (78%); 40% são jovens adultos de 18 a 24 anos. Comorbidades são comuns entre pacientes com EVALI. Pacientes que foram reinternados ou morreram após a hospitalização por EVALI tinham mais história de doença do coração, doença pulmonar crônica, múltiplas comorbidades, diabetes e idade avançada. A maioria das pessoas afetadas por EVALI usaram produtos contendo THC e 14% dos pacientes com EVALI relataram uso exclusivo de produtos contendo nicotina [8].

Parecer USP - OS 02/2022- PARTE I GGTAB (Impactos à saúde) (2782261) SEI 25351.911221/2019-74 / pg. 3844

DEFs (E-cigarros, ou vapings) testados pelo FDA mostraram que 50% continham THC, e destes, 50% continham acetato de vitamina E (VEA). CDC identificou VEA no fluido pulmonar de 94% dos pacientes. VEA está incluído em uma variedade de produtos orais e dérmicos e é clivada em vitamina E durante a absorção pelo corpo, e é usado na indústria de alimentos como antioxidante e conservante [20].

O VEA pode ser adicionado para diluir o óleo de THC. Extrato de maconha é pouco solúvel e forma uma emulsão na mistura de propilenoglicol/glicerol tipicamente usada em produtos de nicotina. As etapas de processamento adicionais são às vezes realizadas com THC destinado ao uso em dispositivos de cigarro eletrônico. Se o óleo / extrato de Cannabis for diluído com solventes comumente usados nestes produtos (como propilenoglicol, glicerol), parecerá ter viscosidade reduzida e perda de sua coloração marrom mel. Já o VEA é uma substância oleosa com uma aparência semelhante à do óleo da Cannabis. Portanto, adicionar VEA como um diluente retém a viscosidade e coloração da solução de óleo de Cannabis [20].

Efeito cardiovascular

Atualmente, evidências diretas de ensaios clínicos e estudos de coorte de longo prazo em relação aos efeitos cardiovasculares dos cigarros eletrônicos não estão disponíveis e as consequências de seu uso crônico são em grande parte desconhecidas. A única evidência epidemiológica disponível baseia-se nos dados observacionais de dois estudos. As pesquisas nacionais de entrevista de saúde de 2014 (N=36.697) e 2016 (N=33.028) sugerem um aumento risco de infarto do miocárdio (MI) em usuários de cigarros eletrônicos (odds ratio 1,79, IC95% 1,20 a 2,66), embora em menor grau do que fumar o cigarro convencional (2,72; 2,29 a 3,24). Na ausência de evidências robustas de longo prazo sobre o impacto dos cigarros eletrônicos nas doenças cardiovasculares, apenas estimativas indiretas podem ser feitas. Estas são baseadas ensaios de cessação de fumo que usaram terapias de reposição de nicotina (NRTs), ou estimando os níveis de várias substâncias nocivas em E-líquidos e vapores/aerossóis, bem como por estudos experimentais em animais e humanos e estudos in vitro que

Parecer USP - OS 02/2022- PARTE I GGTAB (Impactos à saúde) (2782261) SEI 25351.911221/2019-74 / pg. 3845

investigam as respostas à exposição a essas substâncias que são conhecidas por aumentar o risco cardiovascular [21].

Estudo incluindo 11.647 pacientes descobriram que a terapia de reposição nicotínica (NRT) estava associada com um risco aumentado de qualquer evento cardiovascular (impulsionado por um maior risco de eventos menos graves, ou seja, palpitações e arritmias), mas não com um maior risco de eventos cardíacos adversos maiores em comparação com placebo. Alguns estudos têm mostrado que o uso de tabaco sem fumaça está associado a um aumento da incidência de IM fatal e maior mortalidade em pacientes com doença arterial coronariana estabelecida, sugerindo que a nicotina pode contribuir para situações agudas (e potencialmente fatais) e eventos cardiovasculares na presença de doença isquêmica do coração. A nicotina é absorvida mais lentamente nos sistemas de administração de NRT em comparação com a rápida absorção do fumo convencional ou E-cigarros, e em vista de absorção mais lenta e níveis de pico mais baixos de nicotina em usuários de cigarros eletrônicos em comparação com fumantes de cigarro, os resultados de estudos da NRT não podem ser extrapolados diretamente para o cigarro eletrônico. Também deve ser observado que a quantidade de nicotina ofertada por e-cigarros pode variar substancialmente dependendo de vários fatores, como a concentração de nicotina no líquido do cigarro eletrônico; experiência de usuário; intensidade do puff e características do dispositivo (menos nicotina fornecida pela primeira geração em comparação com os dispositivos mais recentes) [21].

Os efeitos cardiovasculares prejudiciais dos cigarros eletrônicos também foram avaliados indiretamente, com base na toxicidade de vários constituintes, bem como sobre marcadores substitutos que são conhecidos por aumentar o risco cardiovascular. Um recente estudo examinando os efeitos agudos dos cigarros eletrônicos no sistema cardiovascular (5-30 minutos após o uso) e após a mudança do tabagismo para o consumo crônico de cigarro eletrônico (tempo médio de avaliação de 245 dias), mostrou que a exposição a cigarros eletrônicos leva a aumento agudo da frequência cardíaca (FC), pressão sistólica arterial (PAS) e pressão arterial diastólica (PAD). Ao mudar do tabagismo para o uso crônico de cigarros eletrônicos não afetou a FC, e significativamente reduziu

Parecer USP - OS 02/2022- PARTE I GGTAB (Impactos à saúde) (2782261) SEI 25351.911221/2019-74 / pg. 3846

tanto PAS quanto a PAD. A estimulação atomizada da nicotina também pode ter um impacto prejudicial a longo prazo no crescimento da parede vascular. Em um estudo observacional entre jovens fumantes o tabagismo eletrônico aumentou a rigidez arterial (medido pela velocidade da onda de pulso carotídeo-femoral) 5 minutos após o uso. Além disso, fumar cigarros eletrônicos por mais de 30 minutos teve um efeito adverso sobre rigidez arterial que era semelhante à cigarros tradicionais. Semelhante aos cigarros convencionais, os cigarros eletrônicos têm demonstrado afetar a função endotelial adversamente e diminuir a biodisponibilidade do óxido nítrico. Em relação a tabagismo, o uso de e-cigarro foi associado com um aumento comparável e rápido no número de células progenitoras endoteliais circulantes, o que poderia ser atribuído à disfunção endotelial aguda e/ou lesão vascular. Evidências emergentes sugerem que a nicotina, independentemente de sua fonte, pode prejudicar função do sistema vascular e levar à calcificação vascular. Com respeito à função miocárdica, um estudo que avaliou o ventrículo esquerdo e sua função diastólica e tensão encontraram um atraso no relaxamento do miocárdio após inalação aguda de fumo, mas sem efeitos significativos em usuários diários de cigarros eletrônicos. O uso habitual de cigarro eletrônico (por pelo menos um ano) foi associado com níveis aumentados de estresse oxidativo e mudança no equilíbrio autonômico cardíaco em direção ao simpático, ambas alterações conhecidas por estarem associadas a maior risco cardiovascular. Em outra investigação, a exposição aguda a E-cigarros contendo nicotina foi associada ao aumento da atividade do nervo simpático cardíaco em comparação com um controle sham ou com cigarros eletrônicos sem nicotina, em um padrão previamente vinculado a risco cardíaco aumentado. Além da nicotina, outros constituintes do aerossol que podem exercer efeitos cardiovasculares adversos incluem produtos químicos oxidantes e matéria particulada (PM). Partículas finas e ultrafinas são partículas sólidas e líquidas suspensas no ar. PM com um diâmetro de aproximadamente menos de 2,5 mm pode penetrar as vias aéreas e atingir a circulação. Exposição a PM da poluição do ar ambiente e tabagismo tem sido associada a um maior risco de doenças cardiovasculares e mortalidade por todas as causas. Foi demonstrado que PM não é presente apenas em vapores de cigarro eletrônico, mas também exalado em níveis significativos por usuários de cigarros eletrônicos [21].

Parecer USP - OS 02/2022- PARTE I GGTAB (Impactos à saúde) (2782261) SEI 25351.911221/2019-74 / pg. 3847

A evidência indireta disponível em relação ao efeito no sistema cardiovascular dos E-cigarros é atualmente baseada principalmente em estudos observacionais não randomizados de pequenos tamanhos de amostra, qualidade geral moderada e curto prazo de acompanhamento. A maioria dos estudos sugere potenciais danos cardiovasculares de cigarros eletrônicos por meio de mecanismos que aumentam o risco de trombose e aterosclerose [21].

Efeito gastrointestinal

Os sintomas gastrointestinais mais comuns associados com Vaping podem ser dores epigástricas, náuseas e vômitos, seguidos de diarreia e hemorragia, atribuído aos traços de metais de cobre e cromo no aerossol se exposto a altas níveis. Outros relatos documentaram colite ulcerativa recidivante em fumantes pesados de cigarros após terem parado de fumar e iniciar o uso de E-cigarro. Em outro relato de caso de gravidez e efeito na saúde associado ao uso de cigarro eletrônico, um bebê de 1 dia sofreu sangramento gastrointestinal com distensão abdominal e dificuldade respiratória. Outros sintomas gerais agudos podem ser: boca, língua ou garganta seca ou dolorida [21].

Efeito neurológico

Exposição crônica à nicotina, especialmente na adolescência demonstrou levar a resultados negativos a longo prazo impactos na memória e atenção. Eventos adversos do uso de DEFs podem ser: dependência, tontura, agitação, ansiedade, irritabilidade, dor de cabeça, falta de concentração e dificuldades para dormir, tensão e excitação. Também casos de cefaleia, convulsões, confusão aguda, sonolência, agitação, palpitações e vômitos foram relatados [21].

Efeito urogenital

Insuficiência renal aguda pode ocorrer. Há evidências de vários estudos de que a urina de usuários de cigarros eletrônicos contém substâncias cancerígenas. Vários dos biomarcadores urinários carcinogênicos têm uma forte ligação com o câncer de bexiga. O grau em que as exposições a substâncias tóxicas relacionadas ao cigarro eletrônico influenciam o desenvolvimento do câncer de bexiga merece pesquisas adicionais. As implicações a longo prazo da exposição

Parecer USP - OS 02/2022- PARTE I GGTAB (Impactos à saúde) (2782261) SEI 25351.911221/2019-74 / pg. 3848

urológica crônica a carcinógenos urinários de usuários de cigarros eletrônicos são desconhecidas e exigirão acompanhamento em longo prazo. No entanto, a análise atual fornece uma justificativa científica útil para considerar os aspectos específicos carcinogênicos do uso de cigarros eletrônicos. Embora o potencial maligno dos cigarros eletrônicos para o câncer de bexiga permaneça desconhecido e seja provavelmente menor do que o dos cigarros combustíveis, a mera presença desses biomarcadores urinários fortemente associados à carcinogênese é altamente preocupante [22].

Efeito dermatológico

Dermatite de contato. Exposição cutânea crônica ao níquel contido no aerossol. As reações alérgicas da pele e irritações nos olhos podem ser devido ao propilenoglicol.

Adultos com doença pulmonar crônica usam cigarros eletrônicos (e-cigarette) em taxas mais altas do que aqueles sem doença pulmonar crônica. Como já foi demonstrado que os cigarros eletrônicos causam efeitos pulmonares adversos e prejudicam as respostas imunes, é particularmente importante identificar os fatores que contribuem para o uso de cigarros eletrônicos em indivíduos com doença pulmonar crônica. Testamos se a saúde mental explica a associação entre doença pulmonar crônica e uso de cigarro eletrônico e se a associação entre doença pulmonar crônica e uso de cigarro eletrônico está condicionada à presença de sintomas respiratórios. Os dados foram obtidos do Sistema de Vigilância de Fatores de Risco Comportamentais de 2018. A regressão logística foi usada para testar a associação entre o estado de doença pulmonar crônica e o cigarro eletrônico ao controlar variáveis demográficas e comorbidades. A modelagem de equações estruturais foi então usada para avaliar (a) se o número de dias ruins de saúde mental nos últimos 30 dias explicava a associação entre doença pulmonar crônica e uso de cigarro eletrônico e (b) se os sintomas respiratórios moderavam a associação entre doenças pulmonares crônicas doenças e uso de cigarro eletrônico. A prevalência de uso de cigarro eletrônico ao longo da vida e atual foi significativamente maior naqueles com do que naqueles sem doença pulmonar crônica, assim como o número de dias com problemas de saúde mental nos últimos 30 dias. A análise de mediação indicou

Parecer USP - OS 02/2022- PARTE I GGTAB (Impactos à saúde) (2782261) SEI 25351.911221/2019-74 / pg. 3849

um efeito indireto estatisticamente significativo da doença pulmonar crônica na probabilidade de uso de cigarro eletrônico (na vida e atual) por meio da saúde mental. No entanto, nossas análises não indicaram uma interação estatisticamente significativa entre doença pulmonar crônica e sintomas respiratórios na probabilidade de uso de cigarro eletrônico. A associação entre doença pulmonar crônica e uso de cigarro eletrônico pode ser devida, em parte, à pior saúde mental entre indivíduos com doença pulmonar crônica. Essas descobertas fornecem evidências preliminares de que melhorar a saúde mental de indivíduos com doença pulmonar crônica pode reduzir o uso de cigarros eletrônicos nessa população vulnerável[86].

A preocupação com os impactos do uso de cigarros eletrônicos na saúde está crescendo; no entanto, existem pesquisas limitadas sobre os possíveis efeitos a longo prazo desse comportamento na saúde. Este estudo explorou a relação entre o uso de cigarros eletrônicos e a DPOC em uma amostra de adultos americanos. Uma análise secundária de dados usando dados da Pesquisa de Vigilância de Fatores de Risco Comportamental de 2018 nos EUA foi computada para examinar associações entre o uso de cigarro eletrônico e DPOC controlando o status de tabagismo convencional, atividade física de lazer no mês anterior e características demográficas, incluindo idade, sexo, educação, raça, estado civil e índice de massa corporal. Foram encontradas associações significativas entre o uso de cigarros eletrônicos e DPOC entre ex-fumantes de cigarros combustíveis e aqueles que relataram nunca usar cigarros combustíveis. Em comparação com usuários que nunca usaram cigarros eletrônicos, as chances de ter DPOC foram significativamente maiores para usuários diários de cigarros eletrônicos (OR = 1,53; IC 95%: 1,11–2,03), usuários ocasionais (OR = 1,43, IC 95%: 1,13–1,80) e ex-usuários (OR = 1,46 IC 95%: 1,28–1,67). Os resultados deste estudo indicam uma ligação potencial entre o uso de cigarros eletrônicos e a DPOC[87].

Este estudo avaliou a prevalência de tabagismo pré-natal, fatores associados ao tabagismo pré-natal e sua associação com os resultados do nascimento em uma amostra de mulheres grávidas no Egito. As mulheres grávidas foram recrutadas durante o último trimestre em clínicas pré-natais no Cairo de junho de 2015 a

Parecer USP - OS 02/2022- PARTE I GGTAB (Impactos à saúde) (2782261) SEI 25351.911221/2019-74 / pg. 3850

maio de 2016. As participantes preencheram uma pesquisa administrada por entrevistador que avaliou o uso e as atitudes do tabaco, e o monóxido de carbono exalado (CO) foi medido. A idade gestacional no parto e o peso ao nascer da prole foram coletados por meio de uma entrevista telefônica pós-natal. Duzentas mulheres grávidas com idades entre 16 e 37 anos participaram. Mais de um quarto (29,0%) das mulheres relataram fumar (cigarros, narguilé ou ambos) durante a gravidez atual, e o narguilé foi mais popular do que os cigarros. A maioria das mulheres que fumavam antes da gravidez atual manteve seus hábitos tabágicos atuais (46,6%) ou mudou do tabagismo duplo para apenas narguilé (46,6%). Fumantes atuais durante a gravidez tiveram um nível de CO exalado médio (+/- SD) mais alto (2,97 +/- 1,45 vs. 0,25 +/- 0,60 ppm, $p < 0,001$) e tiveram bebês com menor peso médio ao nascer (2583 +/- 300 vs. 2991 +/- 478 g, $p < 0,001$) do que não fumantes. Fumantes durante a gravidez tiveram maiores chances de parto prematuro e/ou bebês com baixo peso ao nascer em comparação com não fumantes. Os fumantes duplos de narguilé tiveram o maior risco. Programas adicionais focados são necessários para evitar que mulheres em idade reprodutiva iniciem o uso do tabaco e capacitá-las a interromper o uso do tabaco durante a pré-concepção e os períodos gestacionais. O tabagismo materno, particularmente o narguilé, pode ser muito mais prevalente no Egito do que o estimado anteriormente. Muitas mulheres não pretendem parar de fumar, nem realmente param de fumar, quando engravidam. Descobrimos que os fumantes frequentemente mudam para o narguilé durante a gravidez. Além disso, o tabagismo pré-natal foi associado a TBP e BPN, especialmente o fumo duplo de narguilé e cigarro. Para atingir as metas de desenvolvimento sustentável materno e infantil, é necessária mais ênfase na redução da exposição materna ao tabaco no Egito, particularmente no que diz respeito ao narguilé. Estudos adicionais são necessários para compreender as percepções das mulheres grávidas sobre os danos e a dependência causados pelo produto do tabaco, permitindo assim intervenções mais bem direcionadas[88].

O uso de cigarros eletrônicos está aumentando nos Estados Unidos. Um motivo para a popularidade dos cigarros eletrônicos é que eles se distanciam dos cigarros combustíveis. Os fumantes percebem os produtos de cigarro eletrônico como mais saudáveis do que o cigarro e como uma ferramenta útil para parar de

Parecer USP - OS 02/2022- PARTE I GGTAB (Impactos à saúde) (2782261) SEI 25351.911221/2019-74 / pg. 3851

fumar. No entanto, a pesquisa indicou que o uso de cigarros eletrônicos pode ter efeitos nocivos na função respiratória, mesmo com uso de curto prazo. Os efeitos respiratórios do uso de cigarros eletrônicos entre asmáticos são pouco compreendidos. O objetivo deste estudo foi determinar a associação entre o uso de cigarro eletrônico e a frequência de sintomas de asma entre asmáticos adultos na Califórnia de 2015 a 2016. Este estudo transversal incluiu um total de 1.277 asmáticos adultos. A presença de asma foi baseada no diagnóstico médico relatado por um adulto. A análise foi controlada por idade, educação, sexo, raça, índice de massa corporal e tabagismo. O uso de cigarro eletrônico foi associado ao aumento da chance de ter sintomas de asma mais frequentes (OR= 1,69, IC: 1,20 - 2,39, p = 0,002). Homens usuários de cigarro eletrônico eram mais propensos a ter sintomas de asma mais frequentes em comparação com homens não usuários (OR= 1,90, IC: 1,13 - 3,19, p = 0,015). Não foram encontradas diferenças entre mulheres usuárias e não usuárias de cigarros eletrônicos. (OR= 1,43, IC: 0,86 - 2,37, p=0,162). Limitar o uso de cigarros eletrônicos pode ser crucial para o controle da asma. Nossas descobertas indicam que o uso de cigarros eletrônicos está associado ao aumento da frequência de sintomas de asma entre adultos na Califórnia, e masculino os usuários de cigarro são afetados de forma desproporcional. Estudos adicionais são necessários para quantificar a quantidade e o nível de toxicidade dos cigarros eletrônicos para indivíduos com doença respiratória prévia. Incentivamos os profissionais de saúde a perguntar rotineiramente aos pacientes asmáticos sobre os hábitos do cigarro eletrônico e alertá-los sobre os possíveis efeitos nocivos do uso de cigarros eletrônicos para aqueles que procuram uma alternativa ao tabagismo[89].

O estudo incluiu uma grande amostra generalizável nacionalmente para relatar a prevalência do uso de cigarros eletrônicos e examinar sua associação com o comprometimento da função pulmonar entre adultos mais velhos. Os valores normativos da Global Lung Function Initiative para volume expiratório forçado no primeiro segundo capacidade vital forçada e razão expiratória forçada apropriada para idade, sexo, altura e etnia foram usados para interpretar de forma confiável a gravidade do comprometimento da função pulmonar. Uma limitação importante é que as informações sobre frequência, intensidade e duração do uso de cigarros

Parecer USP - OS 02/2022- PARTE I GGTAB (Impactos à saúde) (2782261) SEI 25351.911221/2019-74 / pg. 3852

eletrônicos não estavam disponíveis e não foram avaliadas. A temporalidade da associação entre o uso de cigarro eletrônico e o comprometimento da função pulmonar não pode ser estabelecida devido à natureza transversal dos dados. Uma análise transversal dos dados do Canadian Longitudinal Study on Aging. Uma amostra estratificada nacional de 44.817 adultos que vivem nas províncias canadenses. Os entrevistados incluíram participantes com idades entre 45 e 85 anos e residentes na comunidade nas províncias canadenses. Os valores normativos da Global Lung Function Initiative para volume expiratório forçado no primeiro segundo (FEV1), capacidade vital forçada (FVC), razão expiratória forçada (FEV1/FVC) apropriados para idade, sexo, altura e etnia foram usados para interpretar a gravidade do comprometimento da função pulmonar. A análise de regressão logística multinomial foi usada para examinar o impacto do uso de cigarros eletrônicos no comprometimento obstrutivo e restritivo da função pulmonar. A prevalência de uso de cigarro eletrônico foi de 6,5% e variou de acordo com fatores sociodemográficos, incluindo maior prevalência entre indivíduos com menos de 65 anos, aqueles com menor escolaridade e aqueles com menor renda familiar anual. O uso de cigarro eletrônico alguma vez foi associado a 2,10 (95% CI 1,57 a 2,08) vezes mais chances de comprometimento da função pulmonar obstrutiva após o ajuste para tabagismo convencional e outras covariáveis. Indivíduos com exposição ao uso de cigarro eletrônico e 15 ou mais maços-ano tiveram 7,43 (IC 95% 5,30 a 10,38) vezes mais chances de comprometimento da função pulmonar obstrutiva quando comparados com não fumantes e não usuários de cigarro eletrônico após o ajuste para covariáveis. Fumantes com 15 ou mais maços-ano tiveram maiores chances de comprometimento restritivo da função pulmonar, independentemente do uso de cigarro eletrônico[90].

Dados transversais do Sistema de Vigilância de Fatores de Risco Comportamentais (BRFSS) de 2016 a 2018 foram usados para examinar informações autorrelatadas sobre o uso atual de cigarros eletrônicos, variáveis demográficas e status de asma e DPOC entre os que nunca fumaram (n = 8.736). A asma e a DPOC foram medidas pelo diagnóstico autorreferido, e os entrevistados que relataram ter ambos os diagnósticos foram então classificados como portadores de ACOS. Dos 46.079 que nunca fumaram cigarros, 4.368 não

Parecer USP - OS 02/2022- PARTE I GGTAB (Impactos à saúde) (2782261) SEI 25351.911221/2019-74 / pg. 3853

fumantes de cigarros eletrônicos tiveram pontuação de propensão 1:1 pareada com fumantes de cigarros eletrônicos em idade, sexo, raça/ etnia e nível educacional. Usamos regressão logística multinomial para examinar a associação entre o uso atual de cigarros eletrônicos e autorrelato de asma, DPOC e ACOS, controlando o estado civil e o emprego, além das variáveis correspondentes. Em comparação com os que nunca fumaram cigarros eletrônicos, os fumantes de cigarros eletrônicos tiveram chances aumentadas de autorrelato de ACOS (OR = 2,27; IC 95%: 2,23–2,31), asma (OR = 1,26; IC 95%: 1,25–1,27) e DPOC (OR=1,44; IC 95%: 1,42–1,46). Os dados desta grande amostra nacionalmente representativa sugerem que o uso de cigarros eletrônicos está associado ao aumento das chances de autorrelato de asma, DPOC e ACOS entre os fumantes de cigarros nunca combustíveis. As chances de ACOS foram duas vezes maiores entre os usuários de cigarros eletrônicos em comparação com os que nunca fumaram cigarros convencionais. As descobertas deste estudo sugerem a necessidade de investigar mais os efeitos do uso de cigarros eletrônicos na saúde a longo e curto prazo, uma vez que a idade das pessoas em risco em nosso estudo foi de 18 a 24 anos. Isso não é surpreendente porque estudos nacionais mostram consistentemente maior uso de cigarros eletrônicos entre adultos jovens em comparação com adultos mais velhos[91].

Os sistemas eletrônicos de entrega de nicotina (ENDS) estão crescendo em uso e muitas das implicações para a saúde com esses dispositivos permanecem desconhecidas. Este estudo visa avaliar, usando uma pesquisa representativa da população geral dos EUA, se existe uma associação entre uma história de uso de ENDS e uma história de acidente vascular cerebral. Este estudo transversal foi uma análise de dados secundários usando a pesquisa do sistema de vigilância de fatores de risco comportamentais de 2016. A principal variável de exposição do estudo foi uma história autorreferida de uso de ENDS. O desfecho principal foi uma história autorrelatada de acidente vascular cerebral. As covariáveis incluíram sexo, raça, uso tradicional de cigarros, uso de tabaco sem fumaça, doença renal crônica, diabetes, infarto do miocárdio e doença arterial coronariana. Foram feitas análises de regressão logística não ajustada e ajustada. Razões de chances ajustadas (AOR) e seus correspondentes

Parecer USP - OS 02/2022- PARTE I GGTAB (Impactos à saúde) (2782261) SEI 25351.911221/2019-74 / pg. 3854

intervalos de confiança de 95% (IC) foram calculados. Do total de 486.303 participantes da pesquisa do sistema de vigilância de fator de risco comportamental, 465.594 preencheram os critérios de inclusão para este estudo de uso de ENDS e AVC. Este estudo mostra que o uso atual de ENDS foi positivamente associado a um histórico de AVC. O AOR de algum uso diário de ENDS com AVC foi de 1,28 (IC 95%: 1,02–1,61) e o AOR do uso diário atual de ENDS com AVC foi de 1,62 (IC 95%: 1,18–2,31). A maioria (55,9%) dos atuais usuários diários de SEAN relatou ter fumado cigarros tradicionais anteriormente. Sexo feminino, etnia não branca, idade avançada, doença renal crônica, doença arterial coronariana, diabetes e características tradicionais de uso de cigarro também foram associados ao aumento das chances de relatar um acidente vascular cerebral. Este estudo encontrou uma associação estatisticamente significativa e positiva entre o uso de ENDS e uma história de acidente vascular cerebral. Mais pesquisas são necessárias para investigar a reprodutibilidade e temporalidade dessa associação. No entanto, este estudo contribui para o crescente corpo de conhecimento sobre as possíveis preocupações cardiovasculares relacionadas ao uso de ENDS e a necessidade de grandes estudos de coorte[92].

Um total de 47.217 participantes foi identificado na Pesquisa Nacional de Saúde e Nutrição da Coreia de 2013–2018; deles, 12.919 participantes com idade ≥ 40 anos que realizaram espirometria e não tiveram dados faltantes foram incluídos. Testes de função pulmonar, cotinina urinária e níveis urinários de 4-(metilnitrosamino) -1-(3-piridil)-1-butanol (NNAL) foram comparados entre usuários duplos, fumantes atuais, ex-fumantes e não usuários usando amostra linear complexa análise de regressão. O odds ratio (OR) para DPOC foi calculado usando um modelo de regressão logística de amostra complexa após o ajuste para covariáveis. Entre os usuários atuais de cigarro eletrônico, aproximadamente 85% dos participantes usaram cigarro eletrônico simultaneamente e 1,3% de todos os participantes eram usuários duplos (2,3% em homens e 0,1% em mulheres). Tanto os usuários duplos quanto os fumantes atuais apresentaram níveis mais altos de cotinina e NNAL na urina do que os não usuários e os ex-fumantes. A prevalência ponderada de DPOC foi maior em usuários duais (13,8% para todos os participantes e 14,1% para homens). O OR

Parecer USP - OS 02/2022- PARTE I GGTAB (Impactos à saúde) (2782261) SEI 25351.911221/2019-74 / pg. 3855

ajustado multivariado de DPOC para usuários duais do sexo masculino, em comparação com não usuários, foi de 3,46 (P < 0,001). O OR para DPOC foi de 3,10 (P < 0,001) em homens de meia-idade (40 a 64 anos) e 3,70 (P < 0,001) em homens mais velhos (≥ 65 anos). Nas mulheres, a associação não foi observada e não pôde ser medida com precisão devido à pequena proporção da população fumante. O uso duplo de cigarro eletrônico e cigarro eletrônico está associado a um risco aumentado de DPOC, conforme definido pelo quinto percentil inferior de um grupo de referência saudável na população masculina. A magnitude da associação foi forte em homens idosos com idade > 65 anos. Embora a mudança do cigarro eletrônico para o cigarro eletrônico reduza teoricamente os danos do tabagismo, o uso concomitante pode resultar em um efeito negativo sinérgico na função pulmonar, e a formulação de políticas apropriadas deve ser baseada em evidências sólidas para o uso de cigarro eletrônico[94].

O aumento explosivo na popularidade dos dispositivos de cigarro eletrônico (e-cig) na última década levou a controvérsias sobre o papel desses dispositivos na cessação do tabagismo e na redução de danos causados pelo fumo de cigarros combustíveis. O aumento do reconhecimento de possíveis danos diretos dos e-cigs, incluindo casos fatais e com risco de vida de uso de e-cig e produtos vaping - lesões pulmonares associadas, enfatizou a necessidade de reduzir o uso até que a segurança possa ser estabelecida. Particularmente preocupante é o aumento acentuado no uso de cigarros eletrônicos entre adolescentes e jovens adultos que nunca fumaram e entre indivíduos com doenças pulmonares subjacentes, como asma. Neste relatório, descrevemos os diferentes tipos de dispositivos de e-cig disponíveis, resumimos os dados disponíveis sobre os potenciais benefícios e prejuízos para a saúde do uso de e-cig e destacamos as descobertas de estudos que examinam os e-cigs como ferramentas para parar de fumar. Como os cigarros eletrônicos só ganharam popularidade nos últimos anos, poucos estudos foram capazes de demonstrar o impacto do uso de cigarros eletrônicos na redução de danos relacionados aos cigarros combustíveis. Além disso, os efeitos na saúde dos cigarros eletrônicos em nível populacional devem ser equilibrados com os danos do uso de cigarros eletrônicos, que incluem a dependência da nicotina e a promoção do início do

Parecer USP - OS 02/2022- PARTE I GGTAB (Impactos à saúde) (2782261) SEI 25351.911221/2019-74 / pg. 3856

uso de cigarros entre “nunca fumantes”. No que diz respeito à cessação do tabagismo, os e-cigs parecem servir como produtos de troca que podem ajudar os indivíduos a reduzir ou abandonar o uso de cigarros, mas não abordam o vício em nicotina. Por fim, discutimos nossas recomendações de maneiras pelas quais os profissionais de saúde podem rastrear e aconselhar os pacientes sobre o uso de e-cig. O objetivo deste relatório é fornecer aos profissionais de saúde as informações mais recentes sobre esse tópico, para que possam educar os pacientes sobre os possíveis prós e contras do uso do e-cig[95].

Os cigarros eletrônicos têm sido comercializados como produtos com danos reduzidos, e argumenta-se que sua disponibilidade contínua pode diminuir a carga de doenças e incapacidades associadas ao consumo de cigarros. No entanto, outros argumentam que o risco de uso de cigarros eletrônicos e dependência de nicotina entre os jovens supera em muito o benefício potencial dos cigarros eletrônicos. Os efeitos de saúde a longo prazo do uso de e-cig e exposição passiva a e-cig são desconhecidos. Sabemos que entre aqueles que fumam cigarros, o uso de e-cig promove principalmente a mudança de uma forma de administração de nicotina para outra, enquanto apoia minimamente a recuperação completa do vício em nicotina. Também sabemos que precisamos corrigir a percepção de que o uso de e-cig representa a inalação de um vapor de água inofensivo, especialmente para pacientes com asma, pois estudos de pesquisa básica e de curto prazo demonstraram que o uso de e-cig pode alterar a fisiologia das vias aéreas e cardiovascular. Esquemas e ilustrações fáceis de entender dos dispositivos e-cig e componentes de e-líquidos são importantes para uma educação eficaz do paciente. Além disso, sabemos que a nicotina é altamente viciante e que quanto mais cedo na vida o uso de produtos de nicotina começar, mais difícil será parar mais tarde. Os adolescentes agora estão mais propensos a fazer a transição do uso de e-cigs sozinhos para se tornarem usuários duplos de e-cigs e cigarros combustíveis. Além disso, alguns cigarros eletrônicos têm maior teor de nicotina e nicotina com sabor menos forte do que fumar um cigarro comum, aumentando o potencial de dependência. Para evitar o uso por jovens, esforços sociais mais amplos estão sendo considerados, incluindo a proibição de produtos de e-cig com sabor, proibição de vendas online de e-cigs e e-líquidos, aumento da idade legal de uso para 21 anos e restrição

Parecer USP - OS 02/2022- PARTE I GGTAB (Impactos à saúde) (2782261) SEI 25351.911221/2019-74 / pg. 3857

do uso em 100% áreas livres de fumo, como escolas. Os casos EVALI destacaram os perigos de ingredientes aparentemente inofensivos em e-líquidos, como o acetato de vitamina E. Além disso, os rótulos de fabricação nem sempre são abrangentes em relação aos componentes do produto e-líquido e vaping. A capacidade de personalizar dispositivos e e-líquidos com produtos contendo THC também pode aumentar o risco de doenças pulmonares às vezes fatais. Em conclusão, é necessária uma abordagem multifacetada para reduzir o uso de e-cig e a dependência de nicotina em todo o mundo. As autoridades reguladoras enfrentaram e continuarão enfrentando desafios para restringir a venda desses produtos. A aplicação das leis existentes é problemática devido à disponibilidade de fornecedores on-line e fontes informais. Como prestadores de cuidados de saúde, podemos envolver e educar nossos pacientes e suas famílias sobre o uso de e-cig durante encontros de rotina para fornecer informações factuais sobre os benefícios e riscos percebidos desses dispositivos[95].

Em um estudo cruzado duplo-cego, 16 pacientes com DPOC não fumantes (idade média de 68 anos) foram expostos aleatoriamente por 4 horas a vapor passivo (mediana de PM2,5: 18 µg /m3 (faixa: 8–333)) e ar limpo (PM2,5 < 6 µg /m3) separados por 14 dias. As partículas foram medidas usando um contador de partículas ultrafinas (P-TRAK) e um dimensionador de partículas de mobilidade de varredura (SMPS). Os efeitos na saúde, incluindo proteína surfactante A (SP-A) e albumina no ar exalado, espirometria, FeNO e proteínas plasmáticas, foram avaliados antes, logo após e 24 horas após a exposição. Os participantes relataram sintomas durante as sessões de exposição. Os dados foram analisados usando modelos mistos. O SP-A no ar exalado foi afetado negativamente pela exposição ao vape e várias proteínas plasmáticas aumentaram significativamente. A irritação da garganta foi mais pronunciada durante a exposição passiva ao vape, enquanto FVC e FEV1 diminuíram, porém, não significativamente. Em conclusão, os resultados deste estudo indicam que o vape passivo é capaz de exercer pequenas respostas inflamatórias agudas nos pulmões e no sangue, bem como irritação na garganta. Apesar do estudo ser modesto em seu tamanho com um escopo restrito, ele oferece novas descobertas sobre os danos potenciais dos cigarros eletrônicos. Embora mais

Parecer USP - OS 02/2022- PARTE I GGTAB (Impactos à saúde) (2782261) SEI 25351.911221/2019-74 / pg. 3858

pesquisas sejam necessárias, está claro que as emissões de cigarros eletrônicos não são aerossol meramente inofensivo. No futuro, recomendamos mais estudos sobre a exposição passiva ao vape em subgrupos sensíveis e estudos de pessoas cronicamente expostas ao vaping passivo, pois esses estudos são praticamente inexistentes[96].

Foram usados os dados da Onda 4 do Estudo de Avaliação Populacional de Tabaco e Saúde (PATH) com 22.233 adultos coletados de dezembro de 2016 a janeiro de 2018. A associação transversal de ocorrências de vaping ao longo da vida com sibilância e sintomas respiratórios relacionados foi examinada usando modelos de regressão logística ponderada multivariada considerando o desenho de amostragem complexo. De acordo com os dados ponderados do PATH Wave 4, cerca de 89,9% dos adultos nunca vaporizaram, 3,2% dos adultos vaporizaram uma vez, 3,2% vaporizaram 2 a 10 vezes, 1,3% vaporizaram 11 a 20 vezes, 1,1% vaporizaram 21 a 50 vezes, 0,4% vaporizaram 51 a 99 vezes e 0,9% vaporizaram 100 ou mais vezes em toda a vida. Em comparação com adultos que nunca vaporizaram, os adultos que vaporizaram 2 a 10 vezes tiveram uma associação significativamente maior com sibilos (OR = 1,4, IC 95%: 1,1 a 1,6), sibilos nos últimos 12 meses (OR = 1,5, IC 95%: 1,2 a 1,9) e o número de crises de sibilância nos últimos 12 meses (OR = 1,5, IC 95%: 1,2 a 1,8). Adultos que vaporizaram 11 a 20 vezes e 100 ou mais vezes tiveram associações semelhantes com sibilos aos adultos que vaporizaram 2 a 10 vezes. Controlar o uso de outros tabacos atenuou as associações. Verificou-se que as ocorrências de vaping ao longo da vida estão associadas a algumas definições de chiado autorreferido em análises transversais ajustadas para outro uso de tabaco. Usando os dados transversais do PATH Wave 4 com 22.233 adultos, encontramos associações significativas entre ocorrências de vaping ao longo da vida e chiado ou assobio no peito, chiado ou assobio no peito nos últimos 12 meses, bem como o número de ataques de chiado nos últimos 12 meses. Os resultados do estudo sugerem que estudos maiores com prazos e medidas mais precisos são necessários para entender melhor as possíveis conexões entre a experimentação de vaping e os sintomas de chiado que poderiam informar nossa compreensão dos efeitos dos cigarros eletrônicos na saúde e das decisões políticas resultantes[97].

Parecer USP - OS 02/2022- PARTE I GGTAB (Impactos à saúde) (2782261) SEI 25351.911221/2019-74 / pg. 3859

Questão 4

Quais são os riscos e impactos à saúde dos sais de nicotina utilizados em alguns tipos de DEF?

Cigarros eletrônicos (DEFs) evoluíram por meio de várias inovações técnicas, e a liberação de nicotina também melhorou, embora tenha demonstrado variar consideravelmente entre os produtos de cigarro eletrônico. Sob o mesmo regime de utilização, usuários de cigarros eletrônicos podem obter maiores aumentos nos níveis de nicotina do sangue do que usuários inexperientes, embora em um ritmo muito mais lento do que a taxa alcançada fumando um cigarro convencional. Sabe-se também que a ingestão e distribuição de nicotina do cigarro eletrônico também está relacionada e é influenciado pela topografia do *puff* do usuário, que diferem significativamente do comportamento da baforada associada ao fumo. Ao focar em usuários experientes de cigarros eletrônicos foi demonstrado que a nicotina no sangue é comparável ou superior aos níveis que podem ser obtidos em comparação ao fumo. Estudo farmacocinético recente também descobriu que doses semelhantes e velocidade de oferta de nicotina podem ser alcançados entre os usuários de dispositivos de cigarro eletrônico de tanque mais do que com cigarros convencionais [23].

A forma de nicotina normalmente usada em E-líquidos é denominada como nicotina de "base livre". A nicotina de base livre é volátil. Como resultado, quando um aerossol de cigarro eletrônico é inalado por um usuário, a nicotina tem maior probabilidade de eliminar as gotículas do gás de aerossol, depositando-se na boca e no trato respiratório superior, onde será absorvida pelo sangue. A necessidade de um cigarro eletrônico mais eficaz e atraente com produtos fornecendo alternativas satisfatórias para fumar tem levado ao recente desenvolvimento e comercialização de E-líquidos contendo "sais de nicotina". Os sais de nicotina são formados pela reação da nicotina com um ácido adequado e são menos voláteis do que a nicotina de base livre. Como resultado, uma fração maior de nicotina na forma de sal deveria permanecer em gotículas de aerossol inaladas até que o aerossol atinja os alvéolos para absorção

Parecer USP - OS 02/2022- PARTE I GGTAB (Impactos à saúde) (2782261) SEI 25351.911221/2019-74 / pg. 3860

pulmonar. Para absorção pulmonar, uma vez depositados, os sais de nicotina devem primeiro se dissociar em base livre e ácido, para permitir a nicotina de base livre, não polar, solúvel em lipídios, entrar nos alvéolos [23].

A nicotina nos produtos do tabaco pode ser encontrada na forma de base livre ou protonada ("sal"), dependendo do pH do produto. Em documentos internos da indústria do tabaco, a forma de nicotina é há muito reconhecida como fundamental para a experiência sensorial do uso do tabaco, principalmente no que se denomina de “impacto”. Usando sais de nicotina, a JUUL foi capaz de empregar concentrações de nicotina tão altas quanto 50 mg/mL de cada vez quando os produtos disponíveis no mercado tinham uma concentração média de nicotina de 12 mg /mL, predominantemente na forma de base livre. A transição para um líquido de alta concentração de nicotina à base de sal permitiu aos fabricantes JUUL projetar um dispositivo que emite um alto teor de nicotina em um pequeno volume de inalação [24].

Como resultado da formulação do sal de nicotina, os vapores do mod são capazes de entregar altas concentrações de nicotina em uma formulação que é menos aversiva do que seria se fosse entregue em uma formulação de base livre. Embora a pesquisa de patentes não seja revisada por pares, os laboratórios fabricantes de JUUL descobriram que as concentrações máximas de nicotina no sangue e a quantidade total de nicotina distribuída eram comparáveis a um cigarro tradicional. Além disso, a exposição à nicotina entre os jovens que usam cigarros tipo pod é maior do que entre aqueles que fumam exclusivamente cigarros combustíveis [25].

Os eventos adversos de curto prazo mais frequentemente relatados associados ao uso de cigarros eletrônicos são leves e incluem irritação na garganta e na boca, dor de cabeça, tosse seca e náusea; no entanto, esses efeitos colaterais costumam ser autolimitados e se resolvem com o tempo. O uso de cigarro eletrônico também tem efeitos cardiovasculares, elevando a frequência cardíaca e a pressão arterial diastólica, mas menos do que os cigarros combustíveis. Os cigarros eletrônicos também estão associados ao desenvolvimento de sintomas respiratórios em adolescentes e à redução da função imunológica pulmonar [25].

Parecer USP - OS 02/2022- PARTE I GGTAB (Impactos à saúde) (2782261) SEI 25351.911221/2019-74 / pg. 3861

A preocupação mais séria em relação ao uso de cigarro eletrônico em adolescentes é o potencial de efeitos de longo prazo no desenvolvimento e comportamento do cérebro. Os receptores nicotínicos de acetilcolina regulam aspectos críticos do desenvolvimento do cérebro, e baixas doses de exposição à nicotina podem afetar negativamente o desenvolvimento do cérebro, levando a problemas cognitivos e desenvolvimento de níveis mais problemáticos de uso. A vulnerabilidade à nicotina em estágios iniciais da adolescência pode ajudar a explicar por que a idade do primeiro cigarro é clinicamente indicativa da gravidade do uso de nicotina mais tarde na vida, bem como preditiva de sucesso futuro na cessação. Jovens que iniciam e progridem rapidamente no tabagismo correm um risco maior de se tornarem fumantes crônicos mais tarde na vida adulta, e os sintomas de dependência do tabaco são evidentes entre adolescentes que usaram um único produto do tabaco por apenas um a dois dias durante o mês anterior. A exposição à nicotina durante a adolescência também está associada a um maior risco de sintomas de humor e atenção [25].

Específico para os jovens, o vício e a dependência da nicotina que levam ao uso de tabaco por toda a vida são uma grande preocupação quando se considera o uso de cigarros eletrônicos. Noventa por cento dos fumantes de cigarros adultos começaram a fumar antes dos 18 anos, e o cérebro do adolescente é mais suscetível ao vício da nicotina, mesmo com exposição intermitente. A nicotina é um ingrediente na maioria das soluções de cigarro eletrônico e é o ingrediente principal em produtos de tabaco que causa dependência. As ações psicoativas primárias da nicotina estão relacionadas à sua ligação ao receptor colinérgico da nicotina no cérebro para liberar dopamina, que é parte da via envolvida na recompensa induzida por drogas. A dependência da nicotina é uma adaptação à exposição à nicotina durante tempo e, portanto, as altas concentrações de nicotina nos cigarros eletrônicos são uma grande preocupação. Estudos sobre o uso de cigarros eletrônicos revelaram que, dependendo da duração do uso e da topografia de inalação do usuário, os níveis séricos de nicotina podem ser tão altos com o uso de cigarros eletrônicos quanto com o uso de um cigarro convencional. Em 1 estudo, as concentrações de cotinina urinária (um biomarcador para exposição à nicotina) entre adolescentes que usam JUUL foi

Parecer USP - OS 02/2022- PARTE I GGTAB (Impactos à saúde) (2782261) SEI 25351.911221/2019-74 / pg. 3862

ainda maior do que as concentrações de cotinina urinária daqueles que fumavam cigarros convencionais. A terapia de reposição de nicotina aprovada pela FDA aumenta as concentrações séricas de nicotina gradualmente e em níveis mais baixos do que os cigarros, diminuindo assim o potencial de dependência [26].

Existem preocupações com os efeitos adversos da nicotina para a saúde, embora a maioria das mortes e doenças causadas pelos produtos do tabaco sejam secundárias a outros tóxicos além da nicotina. Estudos apoiam que a dependência da nicotina afeta as áreas do cérebro que controlam as funções executivas, memória e humor, e a nicotina demonstrou ter efeitos no desenvolvimento neurológico em crianças com exposição pré-natal ao cigarro. No relatório do NAS, concluiu-se que "a exposição à nicotina dos cigarros eletrônicos provavelmente aumenta o risco em pessoas com doenças cardiovasculares preexistentes, mas o risco em pessoas sem doença (s) cardiovascular (es) é incerto. Também se concluiu que é plausível que a nicotina possa atuar como promotor de tumor, mas as evidências sugerem que é improvável que aumente a incidência de câncer [26].

Carcinogênese

Os efeitos dos cigarros eletrônicos não se limitam aos cânceres de cabeça e pescoço, e há evidências crescentes que sugerem que eles podem desempenhar papéis ativos na patogênese de outras doenças malignas, como câncer de pulmão e bexiga. Por exemplo, há relatos que cigarro eletrônico age nas células do pulmão humano e da bexiga, sugerindo suscetibilidade dessas células à transformação oncogênica e carcinogênese. Outros experimentos in vitro usando células epiteliais das vias aéreas humanas e experimentos in vivo em pulmões de camundongos demonstraram que o aerossol dos cigarros eletrônicos induz estresse oxidativo, esgota a glutationa e regula positivamente a produção de citocinas inflamatórias. Além disso, a exposição ao cigarro eletrônico mostrou promover transição epitelial para mesenquimal em células de câncer de pulmão, sugerindo eles podem contribuir para a metástase em indivíduos com risco de câncer de pulmão. Usuários do E-cigarro demonstraram maiores concentrações de aminas aromáticas carcinogênicas, sugerindo um papel potencial do cigarro eletrônico na patogênese do câncer de bexiga. A

Parecer USP - OS 02/2022- PARTE I GGTAB (Impactos à saúde) (2782261) SEI 25351.911221/2019-74 / pg. 3863

pesquisa atual sobre o papel dos cigarros eletrônicos no câncer concentra-se principalmente em cabeça e pescoço, câncer de bexiga e pulmão, e a maioria de evidência na literatura é limitada a estudos in vitro ou in vivo. O perfil de segurança dos cigarros eletrônicos nesses tipos de câncer precisa ser avaliado em mais detalhes usando estudos clínicos para entender melhor os efeitos toxicológicos dos cigarros eletrônicos na promoção da carcinogênese [27].

Nesta amostra nacionalmente representativa de jovens dos EUA, os sintomas de dependência de nicotina foram de prevalência e gravidade apreciáveis em usuários de JUUL e mais comuns entre jovens que vaporizaram com mais frequência e usaram várias outras substâncias não nicotínicas. Essas descobertas contribuem com mais evidências de que a dependência de cigarros eletrônicos é provavelmente uma expressão genuína do transtorno do uso de tabaco entre os jovens dos EUA. Isso tem implicações importantes para a triagem de dependência de nicotina, pois o HONC pode ser uma maneira fácil e confiável de avaliar os sintomas de dependência de nicotina em jovens, bem como o risco de uso de outras drogas. Eles também sugerem que a triagem de dependência de nicotina pode justificar a priorização em ambientes de serviços de saúde pediátricos, particularmente em jovens que usam produtos de cigarro eletrônico tipo cápsula e usam outras substâncias. Dada a suposição de que a dependência da nicotina pode dificultar o abandono do uso e evidências de que uma parcela substancial dos jovens usuários de cigarros eletrônicos dos EUA está interessada em parar, são necessários tratamentos de prevenção e cessação do uso de cigarros eletrônicos baseados em evidências. A prevalência e as consequências para a saúde da dependência da nicotina em adolescentes usuários de JUUL e outros produtos de cigarro eletrônico estilo cápsula devem ser consideradas em políticas regulatórias que visam proteger a saúde da população pediátrica. Idealmente, essas políticas estariam alinhadas com o Plano de Prevenção do Tabaco Juvenil da FDA para se concentrar em limitar o acesso dos jovens e a comercialização de JUUL, bem como educá-los sobre os perigos de qualquer uso de tabaco[98].

Oito adultos jovens usuários de ECIG foram recrutados. Um único estudo cruzado cego foi usado. Os participantes foram instruídos a dar dez tragadas de

Parecer USP - OS 02/2022- PARTE I GGTAB (Impactos à saúde) (2782261) SEI 25351.911221/2019-74 / pg. 3864

1,5 segundo, cada uma separada por 20 segundos. Após a autoadministração, a frequência cardíaca foi registrada e os participantes preencheram os questionários Efeitos de drogas, Efeitos diretos da nicotina e Efeitos diretos do ECIG. A dose diária padrão de nicotina do usuário de ECIG influenciou os efeitos recompensadores e aversivos da nicotina, pois a dose de 10 mg/ml foi considerada aversiva neste grupo de usuários. A combinação de sabor e nicotina aumentou os efeitos subjetivos dos ECIGs. Em conclusão, o presente estudo contribui para um corpo emergente de literatura focado no uso de ECIG, avaliando os efeitos subjetivos de baixas doses de concentrações de nicotina. Este estudo fornece uma confirmação laboratorial de estudos observacionais que descobriram que os jovens preferem sabores e muitos provavelmente parariam de usar ECIGs se os sabores não estivessem mais disponíveis. Além disso, a nicotina em baixa dose produz dependência de nicotina de baixa a moderada consistente com o uso de nicotina em alta dose. Esses resultados são preocupantes, pois a maioria dos usuários de ECIG são adolescentes ou adultos jovens e esse comportamento de uso de drogas pode levar ao uso tradicional de cigarros ou outras drogas. Além disso, os ECIGs produzem um perfil viciante bifásico que depende da dose padrão diária do usuário do ECIG. Por exemplo, os usuários de nicotina de baixa dose no presente acharam a dose de 10 mg/ml de nicotina aversiva, enquanto os usuários de nicotina de alta dose acham isso gratificante. Tomados em conjunto, os efeitos significativos encontrados neste estudo garantem uma investigação mais aprofundada sobre os efeitos subjetivos da nicotina em baixas doses, bem como possíveis riscos à saúde associados à inalação de vapor de nicotina em baixas doses em usuários de ECIG[99].

Questão 5

Quais são os riscos e impactos à saúde da utilização de substâncias e plantas psicotrópicas e entorpecentes por meio dos DEF?

Desde o lançamento do cigarro eletrônico de primeira geração, que era em forma de cigarro, três gerações se seguiram. A segunda geração de dispositivos exibiu uma mudança de estilo, bem como introduziram elementos de baterias recarregáveis maiores e tanques de fluido de cigarro eletrônico recarregáveis.

Parecer USP - OS 02/2022- PARTE I GGTAB (Impactos à saúde) (2782261) SEI 25351.911221/2019-74 / pg. 3865

Dispositivos de terceira geração adicionaram a capacidade de modificar a voltagem fornecida ao atomizador para alterar a temperatura do atomizador, geralmente até 212 °C, com consequentes efeitos na quantidade de produção de vapor. Além disso, dispositivos de terceira geração, com maior capacidade de bateria e o tamanho da unidade, permitiu a fixação de tanques maiores permitindo maior armazenamento de líquidos para cigarros eletrônicos. Estas mudanças operacionais, bem como a capacidade do usuário avançado de pessoalmente modificar os dispositivos adicionando uma variável difícil de se controlar na avaliação do risco da unidade de cigarro eletrônico, especialmente considerando o potencial de abuso de drogas [28].

A vaporização da Cannabis foi proposta bem antes do primeiro cigarro eletrônico com estudos demonstrando que a vaporização da Cannabis produz concentrações plasmáticas de Δ-9-tetrahidrocanabinol (Δ-9-THC) comparáveis ao fumo tradicional de combustão de Cannabis. Entretanto, atualmente outras drogas têm sido utilizadas nos DEFs como os canabinóides sintéticos (SCs), as catinonas sintéticas, a benzoilmetilecgonina (cocaína), o ácido gama-hidroxibutírico (GHB), a heroína, o fentanil, a 3,4-metilenodioxianfetamina (MDA), a 3,4-metilenodioximetanfetamina (MDMA) e a metanfetamina [28].

O termo 'vaporização' é usado tanto coloquialmente quanto na literatura para descrever a inalação pela boca de um produto vaporizado de um dispositivo que usa energia elétrica para aquecer o produto a ponto de vaporização. O produto pode se referir a substâncias com inalação desejada e efeitos como a nicotina dissolvida em E-líquidos (geralmente uma mistura de propilenoglicol e glicerina); material vegetal triturado colocado diretamente no dispositivo de vaporização; extratos concentrados de materiais vegetais sob a forma de ceras espessas ou óleos, puros ou diluídos em E-líquido; ou substâncias diretamente pingadas na bobina quente para produzir vapor. Os dispositivos de vaporização podem ser classificados em duas grandes categorias: dispositivos portáteis de vaporização, alimentados por baterias ou vaporizadores de mesa e “Vaping” pode se referir ao uso de cigarros eletrônicos ou vaporizadores de mesa ou ambos [28].

Parecer USP - OS 02/2022- PARTE I GGTAB (Impactos à saúde) (2782261) SEI 25351.911221/2019-74 / pg. 3866

Cannabis

Os efeitos são dependentes da dose, bem como a frequência de uso e método de preparação. Os efeitos tóxicos podem incluir: redução psicomotora e do desempenho cognitivo, ansiedade e ataques de pânico, episódios psicóticos, delírios, alucinações, fala arrastada, alterações de humor, hipotensão ortostática e taquicardia. Existem relatos de aumento de taxas de conjuntivite, independentemente da via de administração, bem como a exacerbação de doenças psicóticas pré-existente e desenvolvimento da síndrome de hiperêmese canabinoide em usuários de longo prazo, particularmente aqueles que consomem Cannabis com um alto conteúdo de Δ-9-THC. Há também um relato de caso de insuficiência respiratória aguda em paciente que vaporizou óleo de Cannabis aproximadamente uma vez por semana durante vários anos, mas nunca tinha fumado [28].

Vaping é um modo de uso altamente prevalente entre pacientes da maconha medicinal, com 39% dos respondedores de pesquisa tendo vaporizado no mês passado. No entanto, raramente é uma via de administração explícita, muitas vezes combinado com outros produtos, incluindo tabagismo, oral e tópico. Existem vários acessórios para cigarros eletrônicos, incluindo cabeças de bobina intercambiáveis, especificamente projetadas e adaptadas para uso vaporizando material vegetal seco, concentrados de óleo e E-líquidos à base de Cannabis.
Uma temperatura de aproximadamente 200 °C é suficiente para a descarboxilação e vaporização com os canabinóides vaporizando a temperaturas que variam de 157 a 220 °C. Exposição a altas temperaturas ou exposição prolongada para a bobina de aquecimento resultará na formação subsequente de subprodutos pirolíticos tóxicos. Além disso, um estudo dos agentes diluentes comuns misturados com óleo de Cannabis antes de usar em E-cigarettes descobriram que a 230 °C uma série de aldeídos tóxicos, incluindo acetaldeído e formaldeído foram produzidos. Várias marcas de vaporizadores eletrônicos de bancada foram analisadas usando uma temperatura de vaporização de 210 °C com recuperação de vapor de Δ-9- THC variando entre 54,6 a 82,7% e Canabidiol (CBD) de 51,4 a 70,0% [28].

Parecer USP - OS 02/2022- PARTE I GGTAB (Impactos à saúde) (2782261) SEI 25351.911221/2019-74 / pg. 3867

Além de usar dispositivos de vaporização, como cigarros eletrônicos, para vaporizar E-líquidos e material vegetal de Cannabis, os dispositivos também são empregados para consumir concentrados de Cannabis de alta potência que contêm conteúdo de Δ-9-THC significativamente maior (~80% c.f. ~10%), e pode ser facilmente vaporizado. Os concentrados podem ser divididos em quatro categorias: **kief** de processos de extração a seco, como gelo seco; óleo de haxixe (também conhecido como bolha) da extração de água; óleo de mel butano (BHO) (também conhecido como cera, quebra ou broto) de extração de solvente de butano (outros solventes orgânicos também podem ser usados); e óleo de CO^2. Porque o processo de extração não é regulamentado e muitas vezes realizado em laboratórios clandestinos, existe uma ampla variação na pureza e potência desses produtos. Vapers de Cannabis experientes relataram preferência por óleo de haxixe (45,5%), e botões secos (39,4%) sobre cera Δ-9-THC (15,2%). A análise dos concentrados revelou que 83,3% das amostras continha alguns solventes residuais, sendo isopentano o mais comum solvente residual identificado (29,8%) e pesticidas (33,3% das amostras de concentrado). Um novo método de envolvimento em canabinóides é por meio de uma técnica conhecida como “dabbing”, que envolve aquecer um concentrado de Cannabis, muitas vezes BHO, em altas temperaturas e inalando o vapor resultante, e muitas vezes, a "pincelada" de óleo é vaporizada na extremidade de uma haste de vidro que foi aquecida com um maçarico ou usada em um vaporizador ou cigarro eletrônico [28].

Canabinóides sintéticos

Os canabinoides sintéticos (SCs) consistem em centenas de drogas sintéticas com base na estrutura de Δ-9-THC, e são particularmente atraentes para os jovens devido a: falta de disponibilidade métodos de detecção em fluidos corporais, amplamente causados por um influxo regular de novas entidades estruturantes para o mercado; a percepção de que as drogas são naturais e, portanto, legais e/ou inofensivas; e a facilidade de acesso, muitas vezes através de lojas de conveniência e da Internet. Os nomes das ruas para SCs variam de acordo com país; os mais comuns são “K2”, “Spice” e “Kronic”. As vias usuais de administração são inalatórias, intranasais e orais. A maior afinidade de SCs e a presença de múltiplos ativos metabólitos podem explicar o aumento da

Parecer USP - OS 02/2022- PARTE I GGTAB (Impactos à saúde) (2782261) SEI 25351.911221/2019-74 / pg. 3868

morbidade e mortalidade visto com abuso de SC quando comparado com Cannabis [28].

Os efeitos dependem do usuário individual, da dosagem, da SC e sua mistura. Náusea e vômito, hipocalemia, psicose aguda, ataque de pânico, confusão, agitação, cegueira, surdez, dor leve a intensa, bradicardia sinusal grave ou taquicardia, arritmias ventriculares, hipo ou hipertermia, hipo ou hiperglicemia, sudorese, espasmos musculares, dor no peito, falta de ar, infarto do miocárdio, rabdomiólise, acidente vascular cerebral isquêmico, delírio excitatório, lesão renal aguda, convulsões, alucinações, efeitos cardiotóxicos e coma foram relatados. Morte devido a evento isquêmico cardíaco e ansiedade extrema levando ao suicídio também foram relatados após o uso de SC [28].

A fabricação de SCs em cartuchos líquidos para uso em cigarros eletrônicos tem sido relatada. Essas soluções são coloquialmente referidas como “Buda azul”, “C-líquido”, “E-líquido à base de plantas”, e outros. Em contraste, os canabinóides sintéticos não polares são geralmente pulverizados em ervas aromáticas e vaporizado usando uma cabeça de bobina de erva seca instalada em um E-cigarette, em vez de consumido como um E-líquido devido à sua baixa solubilidade. Há vários relatos de intoxicação por vaporização de canabinóides sintéticos, com relatos da polícia de que os alunos estavam colocando gotas em suas línguas, misturando-o com doces ou refrigerantes e usando cigarros eletrônicos para vaporizar a droga [28].

Metanfetamina

A metanfetamina é um estimulante do sistema nervoso central que pertence a ambas as classes de drogas anfetaminas e fenetilamina, sendo seus efeitos comportamentais típicos de vigilância, energia e euforia. As vias usuais de administração são inalatórias, oral, intravenosa e intranasal.

Inquietação, insônia, hipertermia, convulsões, agitação, psicose, paranoia, sede, diaforese, parestesia, dores de cabeça, agressão, angina, náuseas e vômitos, alucinações, palpitações, dispneia, fibrilação ventricular, infarto do miocárdio, cárie dentária (boca de metanfetamina), coma e insuficiência renal, bem como

Parecer USP - OS 02/2022- PARTE I GGTAB (Impactos à saúde) (2782261) SEI 25351.911221/2019-74 / pg. 3869

rabdomiólise e ideação suicida foram relatados. Um aumento na taxa de acidente vascular cerebral hemorrágico e isquêmico em jovens (<45 anos) também foi relatado com acidente vascular cerebral isquêmico notado como mais comum com uma via de administração inalatória [28].

A literatura indica que um número crescente de indivíduos está usando vaporização de drogas, como cigarros eletrônicos, como um novo método de administração para metanfetamina. Além disso, pesquisadores mostraram recentemente que a metanfetamina está presente em concentrações razoáveis em vapor de E-cigarros. Enquanto a literatura evidencia o uso de E-cigarros para a vaporização da metanfetamina é atualmente limitada, usuários de fóruns de drogas na Internet afirmaram ter usado cigarros eletrônicos, canetas vaporizadoras e / ou unidades de mesa para vaporizar a metanfetamina [28].

3,4-Metilenodioximetanfetamina (MDMA)

3-4-Metilenodioximetanfetamina (MDMA), também conhecido como “Ecstasy” ou “Molly” é um derivado da anfetamina e psicoestimulante usado principalmente como uma droga recreativa para aumentar a empatia do usuário e euforia. As vias de administração usuais são orais, intranasal, inalatória e via injeção intravenosa [28].

Náusea, vômito, inquietação, tremor, hiperreflexia, irritabilidade, trismo e bruxismo, palpitações, confusão, agressão, psicose, ataque de pânico, hipertermia, síndrome da serotonina, arritmias cardíacas, hipertensão, hiponatremia, convulsões, coma, morte são alguns dos eventos adversos relatados da MDMA [28].

Há evidências em fóruns de drogas na Internet de usuários que empregam técnicas de vaporização, como cigarros eletrônicos e vaporizadores de mesa, para vaporizar MDMA. Em vários casos, os usuários fizeram menção à garantia do medicamento que foi convertido na forma de base livre antes da vaporização. Uma pesquisa de determinou que 11,7% da vaporização eletrônica pelos usuários do dispositivo “vaping” MDMA [28].

Parecer USP - OS 02/2022- PARTE I GGTAB (Impactos à saúde) (2782261) SEI 25351.911221/2019-74 / pg. 3870

Catinonas sintéticas

Uma das principais classes de novas substâncias psicoativas são as catinonas sintéticas que são vendidas como alternativas à 3,4-metilenodioximetanfetamina (MDMA) e outras anfetaminas, com as quais eles compartilham semelhanças estruturais, ou cocaína. As catinonas são frequentemente comercializadas como drogas legais ou rotuladas como "sais de banho", "alimentos vegetais" ou "produtos químicos de pesquisa". As catinonas sintéticas têm um rápido início de ação de efeitos psicoestimulantes que podem durar de minutos a horas, dependendo da rota de administração. Eles produzem efeitos semelhantes à anfetamina com usuários relatando euforia, maior sociabilidade, excitação sexual, empatia e maior foco. Há quatro Catinonas sintéticas principais: 3,4-Metilenodioxipirovalerona (MDPV); α-PVP; Mefedrona e Metilona [28].

A 3,4-Metilenodioxipirovalerona (MDPV) foi uma das primeiras catinonas sintéticas de abuso por causa de seus fortes efeitos psicoestimulantes. Características clínicas relatadas incluem agitação, psicose, paranoia, taquicardia, rabdomiólise, hipertermia, acidose metabólica, insuficiência renal aguda e morte. Em um estudo de caso de 23 pacientes com teste positivo para MDPV, todos, exceto um, foram admitidos ao hospital e a maioria foi internada na UTI, com um relato de morte [28].

Entre 2011-2015, houve pelo menos 23 mortes em que α-PVP foi a causa direta ou contribuiu para a morte. Seu mecanismo de ação assemelha-se ao do MDPV. Vias de administração de α-PVP incluem cheirar, injeção, oral, fumar / inalar, sublingual e retal. As características clínicas associadas ao α-PVP incluem taquicardia, hipertermia, hipertensão, agitação, paranoia, alucinações, agressão, midríase e insônia; no entanto, os efeitos tóxicos são frequentemente difíceis de atribuir devido ao poli consumo de drogas [29].

Os efeitos adversos do uso de mefedrona incluem uma mudança na temperatura corporal, agitação, midríase, fala arrastada, visão turva, náusea, vômito e convulsão. Os efeitos tóxicos agudos incluem hipertensão, taquicardia, dor torácica, paranoia, psicose e ideação suicida. Houve pelo menos 12 casos

Parecer USP - OS 02/2022- PARTE I GGTAB (Impactos à saúde) (2782261) SEI 25351.911221/2019-74 / pg. 3871

documentados em que a morte foi atribuída à mefedrona ou intoxicação por múltiplas drogas envolvendo mefedrona [28].

A Metilona é um análogo direto do MDMA e como tal, seu mecanismo de ação é semelhante ao do MDMA e mefedrona. Há pelo menos quatro casos notificados de morte nos Estados Unidos e um na França relacionados à Metilona [28].

Há evidências do uso de cigarro eletrônico de uma variedade de catinonas sintéticas em fóruns de drogas ilícitas, incluindo a percepção da importância do usuário da capacidade de consumir drogas furtivamente em público. Além disso, há evidência de que o MDPV foi administrado por vaporização e que os cigarros eletrônicos estão sendo usados para vaporizar drogas como metanfetamina e α-PVP como vaporização, pois tem um início mais rápido de efeitos e uma duração de ação mais curta quando comparada à inalação nasal [28].

Cocaína

A cocaína é a segunda droga ilícita mais comum em todo o mundo e é um estimulante do sistema nervoso central e periférico. Intranasal, intravenosa e inalatória são as vias de administração mais comuns.

Os possíveis efeitos tóxicos incluem infarto do miocárdio, acidente cerebrovascular, taquicardia ventricular e fibrilação ventricular, convulsões, paranoia, hipertermia, comportamento bizarro e violento, prolongamento do QRS, prolongamento de Q-T, parada respiratória, delírio, psicose, ansiedade, rigidez muscular, visão turva e náusea [28].

Fóruns de drogas ilícitas sugerem que a cocaína em sua forma de base livre (crack) está sendo usada em dispositivos do tipo cigarro eletrônico com usuários afirmando que os E-líquidos contendo cocaína estão disponíveis para compra. Os dados da pesquisa revelaram que 10,9% dos usuários de DEFs vaporizaram cocaína em pó e 8,4% vaporizaram crack de cocaína. O ponto de fusão do sal cloridrato da cocaína é 195° C, no entanto, na temperatura de vaporização a cocaína se decompõe. A cocaína pode ser convertida de sal cloridrato para a forma de base livre que pode ser volatilizada em∼100 °C, porém em temperaturas superiores a 200 °C a perda do grupo benzoíla através de uma

Parecer USP - OS 02/2022- PARTE I GGTAB (Impactos à saúde) (2782261) SEI 25351.911221/2019-74 / pg. 3872

reação de eliminação começa a ocorrer e os degradantes termolíticos que podem ser gerados no processo de aquecimento à vaporização, para cocaína e metanfetamina, incluem potenciais cancerígenos e produtos psicoativos de pirólise [28].

Heroína

A heroína é um opióide que atua como depressor do sistema nervoso central, que é mais comumente injetado por via intravenosa, mas também pode ser inalado ou aspirado por via intranasal [28].

Agitação, alucinações, paranoia, taquicardia sinusal, convulsões, letargia, hipotonia, apnéia, leucoencefalopatia, edema pulmonar, coma e morte súbita foram relatados após uso de heroína. Produtos de pirólise da vaporização da heroína em altas temperaturas podem induzir encefalopatia e a inalação de heroína também demonstrou causar pneumonia eosinofílica aguda [28].

Os fóruns de drogas ilícitas sugerem que a forma de base livre da heroína está sendo usada em dispositivos eletrônicos pessoais, como cigarros eletrônicos. Pesquisa de conveniência descobriu que 7,1% das respostas de usuários de dispositivos de vaporização eletrônica consumiram heroína [28].

Fentanil

O fentanil é um agonista entre todos os receptores opióides com 50-100 vezes mais potência do que a morfina. A potência dos análogos do fentanil varia com o carfentanil é 10.000 vezes mais potente do que a morfina. Efeitos do fentanil e seus derivados são semelhantes aos de outros opioides, incluindo analgesia, ansiólise, euforia e sonolência [28].

Constipação, náusea, prurido, hipotensão ortostática, rigidez de parede torácica, confusão, alucinações, fraqueza, e convulsões são todos possíveis efeitos tóxicos do Fentanil. Dentro de casos de overdose, os sinais incluem fadiga extrema, obnubilação, parada cardíaca, bradipneia, confusão grave e parada respiratória. Um estudo descobriu que 7,3% dos usuários de dispositivos de vaporização eletrônicos tinham vaporizado fentanil (2,5%) [28].

Parecer USP - OS 02/2022- PARTE I GGTAB (Impactos à saúde) (2782261) SEI 25351.911221/2019-74 / pg. 3873

O risco de DEFs serem usados como sistemas de oferta de droga ilícita deve dirigir o foco aos grupos que estão em o maior risco potencial, bem como se esta via de administração do medicamento possui um benefício de redução de risco para os usuários. As características de usuários de cigarros eletrônicos, bem como aqueles que experimentam a tecnologia mostra uma tendência alarmante para adolescentes e jovens adultos do uso e da experimentação, um padrão que se reflete na exposição à droga ilícita [28].

As primeiras 4 vagas (2013−2017) da Avaliação Populacional de Tabaco e Saúde estudo foram analisados em 2020. Adolescentes (de 12 a 17 anos) que relataram nunca ter usado maconha em ondas basais foram incluídas. As ondas 1 a 3 foram consideradas como linha de base para suas ondas de acompanhamento de 12 meses. Equações de estimativa generalizada foram usadas para avaliar a modificação do efeito de internalizando a saúde mental e externalizando problemas de saúde mental nas associações entre linha de base após 30 dias de uso de cigarro eletrônico e uso de cannabis após 30 dias no acompanhamento, controlando para características individuais e leis estaduais de maconha recreativa. O uso basal de cigarros eletrônicos foi significativamente associado ao uso de cannabis no acompanhamento (AOR=4,81, IC 95%=2,93, 7,90). Adolescentes com alta gravidade de internalizar problemas de saúde mental/externalizar problemas de saúde mental foram significativamente mais propensos a iniciar o uso de cannabis. No entanto, usuários atuais de cigarros eletrônicos que relataram alta gravidade de internalização de sintomas de saúde mental eram menos propensos a iniciar o uso de cannabis (AOR = 2,51, IC 95% = 0,92, 6,83) do que aqueles que relataram baixa gravidade dos problemas de saúde mental internalizantes (AOR=8,84, IC 95%=4,19, 18,65). Havia nenhuma diferença pela gravidade dos problemas de saúde mental de externalização. O uso basal de cigarros eletrônicos e o endosso de problemas graves de saúde mental internalizantes/externalizantes de saúde mental foram significativamente associados ao uso subsequente de cannabis entre adolescentes norte-americanos. Esforços para reduzir o vaping juvenil e melhorar a saúde mental dos jovens podem ajudar a reduzir a iniciação à cannabis. Intervenções

Parecer USP - OS 02/2022- PARTE I GGTAB (Impactos à saúde) (2782261) SEI 25351.911221/2019-74 / pg. 3874

personalizadas podem ser justificadas para adolescentes que usam cigarro eletrônico com a internalização de problemas de saúde mental[100].

Análises transversais de dados de acompanhamento de 12 meses (N = 976; coletados de 2020 a 2021) de uma coorte de adolescentes recrutados em escolas públicas de ensino médio no norte da Califórnia (EUA) compararam cigarro eletrônico autorreferido nos últimos 30 dias, uso de cannabis e outros tabacos e boca seca (experiência geral de boca seca; inventário reduzido de xerostomia, SXI). A experiência de boca seca (nunca, ocasionalmente, frequentemente/sempre) foi modelada usando regressão logística ordenada com agrupamento em nível de escola e ajuste para gênero, raça/etnia, uso de álcool, asma, atividade física e mutuamente para cigarro eletrônico, maconha e tabaco usar. A prevalência de uso nos últimos 30 dias foi de 12% para cigarros eletrônicos, 16% para cannabis e 3% para tabaco combustível. A experiência ocasional de boca seca (54%) foi mais comum do que a experiência frequente/sempre (5%). A boca seca frequente/sempre foi mais prevalente entre os usuários frequentes (> 5 dias/mês) de cigarro eletrônico (14%) e maconha (19%) e usuários de tabaco combustível (19%) do que os não usuários desses respectivos produtos (todas as comparações $p < 0,001$). Em modelos ajustados por covariáveis, o uso frequente de cigarro eletrônico não foi mais significativamente associado à sensação de boca seca (OR: 1,40; IC 95%: 0,69, 2,84), enquanto o uso frequente de cannabis (OR: 3,17; IC 95%: 1,47, 6,82) e o uso de tabaco combustível (OR: 1,92; IC 95%: 1,38, 2,68) foram associados a maiores chances de relatar boca seca com mais frequência. Os resultados foram qualitativamente semelhantes usando o SXI. Neste estudo, a xerostomia não foi associada de forma independente ao uso de cigarros eletrônicos, mas foi um possível problema de saúde do uso de maconha e tabaco combustível em adolescentes[101].

Quase metade dos entrevistados relatou uso diário ou semanal de THC-EVP, e muitos acessaram os produtos por meio de fontes informais, mesmo após o início do EVALI. Essas descobertas ressaltam que resultados semelhantes ao EVALI podem ocorrer novamente e destacam a importância da vigilância contínua do uso de EVP contendo THC e educação expandida e conscientização sobre os

Parecer USP - OS 02/2022- PARTE I GGTAB (Impactos à saúde) (2782261) SEI 25351.911221/2019-74 / pg. 3875

riscos potenciais associados ao seu uso. Este trabalho expande a compreensão do uso de THC EVP entre adultos nos EUA, o que é particularmente importante em meio ao cenário em evolução das políticas estaduais de maconha e após o surto nacional de lesões pulmonares graves associadas ao uso de EVPs contendo THC. Vigilância e pesquisa aprofundadas adicionais sobre comportamentos de uso de EVP, conteúdos (incluindo aditivos), fontes de produtos, associações com a conscientização de EVALI e motivações para uso, incluindo as informações fornecidas neste relatório, podem informar ainda mais os esforços de prevenção e educação e orientar futuros esforços de resposta a surtos. O CDC e o FDA recomendam que as pessoas não usem produtos eletrônicos ou vaporizadores que contenham THC, principalmente de fontes informais, como amigos, familiares ou revendedores pessoais ou online. Como o acetato de vitamina E está fortemente ligado ao EVALI, ele não deve ser adicionado a nenhum produto de cigarro eletrônico ou vaping. Além disso, as pessoas não devem adicionar nenhuma outra substância não pretendida pelo fabricante aos produtos, incluindo produtos adquiridos em estabelecimentos varejistas. As evidências não são suficientes para descartar a contribuição de outros produtos químicos em produtos THC ou não THC, em alguns dos pacientes EVALI relatados. Produtos de cigarro eletrônico ou vaping (contendo nicotina ou THC) nunca devem ser usados por jovens, adultos jovens ou mulheres grávidas. O uso de THC tem sido associado a uma ampla gama de efeitos à saúde, particularmente com uso frequente prolongado. A melhor maneira de evitar efeitos potencialmente nocivos é evitar o uso de produtos de cigarro eletrônico ou vaping contendo THC[102].

Embora o agrupamento de líquidos vaping apresentados neste trabalho seja um tanto subjetivo, este trabalho fornece fortes evidências de que diferentes padrões de isômeros de THC observados nos produtos representam diferentes processos para produzir materiais de origem com alto teor de THC. Os líquidos vaping relatados neste trabalho foram obtidos de vários locais nos EUA, mostrando que a ocorrência de isômeros de THC não naturais nesses produtos era generalizada. Dado que esses isômeros provavelmente já estão presentes em materiais de origem com alto teor de THC, é de se esperar que isômeros não naturais de THC sejam encontrados em outros produtos contendo THC.

Parecer USP - OS 02/2022- PARTE I GGTAB (Impactos à saúde) (2782261) SEI 25351.911221/2019-74 / pg. 3876

Recentemente, encontramos alguns doces de THC nos quais d9THC e d6a, 10aTHC eram canabinóides predominantes, e quantidades significativas de d8THC e ambos os estereoisômeros d10THC foram encontrados (dados não publicados). A presença de isômeros de THC não naturais em produtos de Cannabis levanta questões com relação à sua legalidade e possíveis preocupações de segurança. Todos os isômeros posicionais do THC e suas variantes estereoquímicas estão listados como Anexo 1 na Convenção de 1971 sobre Substâncias Psicotrópicas e pela DEA dos EUA. Muitas das leis estaduais nos EUA abordam apenas o isômero d9THC, deixando muita ambiguidade. No que diz respeito aos efeitos farmacológicos e à segurança dos outros isômeros do THC, apenas o isômero d8THC foi estudado até certo ponto e não temos conhecimento de nenhum relatório publicado para os outros isômeros do THC. Os produtos contendo tetrahidrocanabinol (THC) desempenharam um papel importante no surto nacional de doença pulmonar de 2019 nos EUA associada a cigarros eletrônicos ou líquidos vaping (EVALI). Devido à gravidade da doença, que resultou em 68 mortes, foi necessária uma identificação abrangente dos componentes dos líquidos vaporizados. Nosso laboratório recebeu mais de 1000 produtos líquidos vaping para análise, incluindo centenas de produtos vaping de pacientes EVALI. Neste trabalho, apresentamos os resultados para a identificação GC-MS dos canabinóides de um grande subconjunto de ca. 300 à base de maconha e vaping líquidos, com ênfase na identificação de uma série de isômeros não naturais do THC. A análise GC-MS foi conduzida usando um método validado e publicado no qual os canabinóides foram identificados como derivados de trimetilsilila após separação em uma fase comercial de 35% de sifenileno. Δ^{9-} Tetrahidrocanabinol é o isômero de THC que ocorre naturalmente encontrado na planta Cannabis e foi encontrado na maioria dos líquidos vaping. No entanto, também identificamos a presença de um ou mais isômeros de THC adicionais em muitos dos líquidos vaping, incluindo Δ^{8-} tetrahidrocanabinol, $\Delta^{6a,10a-}$ tetrahidrocanabinol, Δ^{10-} tetrahidrocanabinol e exo-tetrahidrocanabinol. Quantidades significativas ou maiores de isômeros de THC não naturais foram encontradas em mais de 10% dos líquidos de vaporização de THC, com quantidades menores encontradas em outros 60% dos líquidos de vaporização. A exposição dos materiais de origem da Cannabis (como concentrados de maconha ou materiais de cânhamo convertidos) a tratamentos químicos e

Parecer USP - OS 02/2022- PARTE I GGTAB (Impactos à saúde) (2782261) SEI 25351.911221/2019-74 / pg. 3877

térmicos durante a fabricação é proposta como a principal causa das isomerizações de THC[104].

Este estudo fornece evidências descritivas de que o vaping de maconha dos adolescentes pode ter consequências negativas para a saúde. O uso atual de cigarros eletrônicos ou cigarros pelos adolescentes foi associado a vários sintomas respiratórios no ano anterior em modelos bivariados; no entanto, ao controlar a cannabis vaping, os sintomas não foram estatisticamente significativos. O uso de cannabis ao longo da vida com ENDS foi associado a maiores chances de todos os cinco sintomas respiratórios do ano anterior. Notavelmente, as taxas de uso de cannabis, em contraste com o uso de cigarro eletrônico ou cigarro, revelaram que muitos adolescentes haviam vaporizado cannabis. Adkins e outros. descobriram que, em comparação com os adultos, os adolescentes com EVALI tinham maiores chances de ter histórico de asma [15]. Também encontramos um relacionamento; as associações de um diagnóstico de asma e sintomas respiratórios tiveram magnitudes maiores do que cigarro, cigarro eletrônico, uso de cannabis e vaporização de cannabis com ENDS. Onda 4 de uma amostra probabilística nacional (N = 14.798) de adolescentes (12–17 anos) usando dados de avaliação populacional de tabaco e estudo de saúde. A taxa de retenção foi de 88,4%. As chances de indicar “chiado ou assobio” no peito foram aproximadamente duas vezes maiores entre aqueles que usaram cannabis em ENDS (razão de chances ajustada [AOR] 1,81, intervalo de confiança de 95% [IC] 1,47–2,22); nem os cigarros eletrônicos nem os cigarros tiveram uma associação significativa com todos os cinco sintomas respiratórios nos modelos totalmente ajustados[105].

Ao contrário da percepção de que os casos de EVALI decorrem do vaping per se, nem as taxas mais altas de vaping nem o maior uso de cannabis previram uma prevalência elevada de EVALI. O mapeamento dos casos EVALI per capita do estado sugere um agrupamento geograficamente concentrado de estados de alta prevalência, bem como várias áreas de baixa prevalência. Essa variação é menos consistente com o uso de um produto comum, disponível nacionalmente, que está causando o surto do que o consumo do mercado negro ou de líquidos eletrônicos modificados localmente. Estudo observacional dos dados EVALI dos

Parecer USP - OS 02/2022- PARTE I GGTAB (Impactos à saúde) (2782261) SEI 25351.911221/2019-74 / pg. 3878

departamentos de saúde dos estados dos EUA Ambiente Estados Unidos. Participantes Todos os estados dos EUA (n = 50). Medições O resultado de interesse foi o total de casos de EVALI de cada estado por residente de 12 a 64 anos - uma faixa etária que abrange a maioria dos pacientes de EVALI - conforme relatado na segunda semana de janeiro de 2020. Os preditores são as taxas de cigarro eletrônico adulto de 2017 a 18 uso e uso de cannabis no último mês por estado. Achados A prevalência média do estado de EVALI foi de 1,4 casos por 100.000 pessoas de 12 a 64 anos. Os mapas sugerem um cluster de alta prevalência compreendendo sete estados contíguos no norte do Centro-Oeste. Os casos EVALI per capita foram negativamente associados às taxas de vaping e uso de cannabis no mês anterior, com os coeficientes da especificação preferida em 0,239 [intervalo de confiança (IC) de 95% = 0,441, 0,037; P = 0,02] e 0,086 (95% CI = 0,141, 0,031; P = 0,003), respectivamente[106].

Nossas descobertas demonstram o valor potencial da colaboração com a aplicação da lei para apoiar as oportunidades de vigilância em resposta a um surto associado a uma substância ilegal. É importante que as agências de saúde pública estabeleçam e mantenham relacionamentos com as autoridades policiais para apoiar as oportunidades de vigilância colaborativa. O desenvolvimento e o compartilhamento de fontes de dados não tradicionais no estado de Utah informaram as tendências temporais do acetato de vitamina E, a principal causa de EVALI, em produtos de cigarro eletrônico ou vaping de fontes informais. Os resultados estão sujeitos a várias limitações. Primeiro, o método de triagem do State Crime Lab para VEA não é uma técnica confirmatória. Portanto, o VEA só pode ser indicado, não identificado definitivamente nos produtos examinados no Laboratório Criminal do Estado. Como esses resultados foram agrupados com os resultados do Laboratório de Saúde Pública de Utah para esta análise, o termo indicado é usado em todo o documento, embora o VEA tenha sido identificado pelo Laboratório de Saúde Pública de Utah. Em segundo lugar, houve poucos produtos enviados por alguns meses, incluindo novembro de 2018 (2) e fevereiro de 2019 (2); basear as tendências em tamanhos de amostra pequenos pode levar a vieses. Em terceiro lugar, os produtos dos casos EVALI não foram incluídos nesta análise. Como esta é uma comparação indireta da contagem de casos EVALI ao longo do tempo (em Utah

Parecer USP - OS 02/2022- PARTE I GGTAB (Impactos à saúde) (2782261) SEI 25351.911221/2019-74 / pg. 3879

e nos Estados Unidos); nenhuma associação direta entre casos de EVALI e exposição ao acetato de vitamina E pode ser determinada. Em quarto lugar, os produtos nesta análise foram armazenados sem controle de luz ou temperatura por até 15 meses antes de serem rastreados. Embora não haja estudos específicos sobre a degradação de VEA em produtos de cigarro eletrônico ou vaping, um estudo de VEA em produtos cosméticos relatou que as concentrações permaneceram estáveis por pelo menos 36 meses. Por fim, no momento da análise, não tínhamos dados de vigilância além de janeiro de 2020. Esses achados demonstram uma correlação temporal forte e significativa entre a presença de VEA em uma amostra de conveniência de cigarro eletrônico ilícito apreendido ou produtos vaping e o número de EVALI casos em Utah e nos Estados Unidos de outubro de 2018 a janeiro de 2020, antes, durante e após o surto de EVALI. A ausência de VEA em convulsões antes do surto pode sugerir a prática de adicionar a substância como um diluente ou enchimento iniciado na época em que os casos de EVALI aumentaram e atingiram o pico um mês antes do aumento na contagem de casos. A diminuição nos casos de EVALI é provavelmente multifatorial, mas se alinha com a diminuição das porcentagens de convulsões indicando VEA. Os achados publicados do líquido de lavagem broncoalveolar (com base em uma amostra de conveniência de casos de EVALI) identificaram uma associação entre casos de EVALI e VEA. Além disso, havia descoberto anteriormente uma conexão temporal entre VEA e EVALI em Minnesota, mostrando que VEA foi detectado em todas as amostras de cigarro eletrônico ilícito ou produtos vaping apreendidos em setembro de 2019, mas não em produtos apreendidos na primavera de 2018. Também serviu como um exemplo de colaboração de saúde pública com a aplicação da lei para rastrear produtos durante o surto de EVALI. Nossas descobertas de VEA em uma amostra de conveniência de cigarro eletrônico ilícito apreendido, ou cartuchos de vaping, antes, durante e após o surto de EVALI em Utah, suportam ainda mais uma relação temporal entre VEA e EVALI. Os resultados ressaltam as recomendações atuais do CDC e da FDA de não usar produtos de cigarro eletrônico ou vaping contendo THC, principalmente de fontes informais, e o acetato de vitamina E não deve ser adicionado a nenhum produto de cigarro eletrônico ou vaping[107].

Parecer USP - OS 02/2022- PARTE I GGTAB (Impactos à saúde) (2782261) SEI 25351.911221/2019-74 / pg. 3880

Informações publicamente disponíveis foram usadas para estimar a incidência cumulativa de EVALI. As probabilidades de incidente EVALI foram calculadas de acordo com o status da política (política recreativa ativa e legal para uso adulto vs. sem acesso legal). A incidência cumulativa estimada de EVALI foi de 5,19 por 100.000 usuários de cannabis em todos os estados com políticas de cannabis recreativas (95% CI 4,70–5,72) e 15,89 por 100.000 usuários de cannabis em todos os estados sem acesso legal à cannabis (95% CI 14,88–16,96). As chances de EVALI foram 3,06 vezes maiores (95% CI 2,71–3,45) entre usuários que vivem em estados sem acesso legal à cannabis em comparação com usuários em estados com políticas recreativas ativas, com diferenças significativas detectadas de acordo com a exposição à política ($\chi 2$ = 385,57, $p < 0,0001$). Nossas estimativas sugerem que pode ter havido um efeito protetor das políticas estaduais de uso recreativo de maconha para adultos no incidente EVALI. O papel dos elementos da política estadual de cannabis, incluindo testes laboratoriais, padrões de qualidade do produto e sistemas de rastreamento de produtos, deve ser considerado, juntamente com outros índices geográficos. Esses achados podem ser úteis para fornecer contexto adicional a possíveis contribuintes para as causas de EVALI[108].

Os dados da Onda 4 do estudo Population Assessment of Tobacco and Health sobre 33.606 participantes adultos que indicaram que já usaram cigarros eletrônicos foram incluídos no estudo. Ao controlar as variáveis de confusão (como idade e histórico de tabagismo), modelos de regressão logística ponderada multivariada foram usados para examinar a associação transversal entre o uso de cigarro eletrônico na vida com ou sem maconha e sintomas respiratórios autorrelatados nos últimos 12 meses. como doenças respiratórias ao longo da vida. Em comparação com adultos que nunca vaporizaram, os adultos que já fumaram maconha tiveram uma associação significativamente maior com sintomas respiratórios autorrelatados nos últimos 12 meses, mas não com doenças respiratórias ao longo da vida. Em comparação com adultos que já fumaram sem maconha, os adultos que já fumaram pelo menos algumas vezes com maconha tiveram um risco significativamente maior de apresentar chiado/assobio no peito (razão de chances ajustada [OR] = 1,21, intervalo de confiança de 95% [IC] : 1,01, 1,44), chiado no peito durante ou após o exercício

Parecer USP - OS 02/2022- PARTE I GGTAB (Impactos à saúde) (2782261) SEI 25351.911221/2019-74 / pg. 3881

(OR = 1,59, IC 95%: 1,31, 1,93) e tosse seca à noite (OR = 1,35, IC 95%: 1,16, 1,57), enquanto adultos quem já fumou maconha raramente teve um risco significativamente maior de sibilância/assobio no peito (OR = 1,31, IC 95%: 1,06, 1,61), chiado no peito durante ou após o exercício (OR = 1,24, IC 95%: 1,01, 1,52) e tosse seca à noite (OR = 1,24, IC 95%: 1,04, 1,47). O uso de cigarro eletrônico ao longo da vida com maconha está associado a sintomas respiratórios autorrelatados nos últimos 12 meses em adultos. O uso de cigarros eletrônicos com maconha tornou-se predominante nos últimos anos. Nosso estudo transversal sugere que pode haver sintomas de saúde respiratória associados ao uso de maconha independentemente do uso de nicotina, o que deve aumentar a conscientização pública sobre os riscos potenciais à saúde associados ao uso de cigarros eletrônicos com maconha. Mais estudos longitudinais sobre os efeitos na saúde respiratória do uso de cigarros eletrônicos com maconha são necessários[109].

Investigar associações de vaping de nicotina e cannabis com sintomas brônquicos, chiado e falta de ar. Dados de pesquisa transversal sobre vaping ao longo da vida, 6 meses e 30 dias autorreferidos de 2.553 jovens adultos recrutados em escolas de ensino médio no sul da Califórnia foram coletados de junho de 2018 a outubro de 2019. Desses participantes, 94% forneceram dados para falta de respiração e chiado, e 86% forneceram dados para bronquite crônica. O autorrelato de nicotina e vaping de cannabis foi medido em uma escala do tipo Likert usando as seguintes respostas: (1) nunca usou, (2) na vida, mas sem uso nos últimos 6 meses, (3) uso nos últimos 6 meses, mas sem uso em nos últimos 30 dias, (4) uso em 1 ou 2 dos últimos 30 dias e (5) usar em 3 ou mais dos últimos 30 dias. Três desfechos de saúde respiratória foram avaliados separadamente com base nos sintomas autorrelatados: sintomas bronquites nos últimos 12 meses (ou seja, tosse diária por 3 meses seguidos, congestão ou catarro que não seja resfriado e/ou bronquite), pieira nos últimos 12 meses e falta de ar ao correr em terreno plano ou subir uma pequena colina. De 2.553 participantes na amostra analítica (idade média [DP], 19,3 [0,79] anos; 1.477 [57,9%] indivíduos do sexo feminino), 1.095 de 2.553 adultos jovens (42,9%) relataram vaporizar nicotina e 939 de 2.553 (38,4%) relataram vaping maconha. Em comparação com aqueles que nunca vaporizaram cannabis,

Parecer USP - OS 02/2022- PARTE I GGTAB (Impactos à saúde) (2782261) SEI 25351.911221/2019-74 / pg. 3882

indivíduos que vaporizaram cannabis durante a vida, mas não nos últimos 60 meses (204 de 2553 [8,4%]; razão de chances ajustada [OR], 1,83 [95% CI, 1,08-3,10]), nos últimos 6 meses, mas não nos últimos 30 dias (490 de 2443 [20,1%]; OR, 1,58 [95% CI, 1,02-2,46]), 1-2 dias nos últimos 30 dias (90 de 2443 [3,7 %]; OR, 2,83 [95% CI, 1,46-5,50]) e 3 ou mais dias nos últimos 30 dias (155 de 2443 [6,3%]; OR, 2,14 [95% CI, 1,16-3,92]) tiveram chances significativamente maiores de sintomas brônquicos crônicos após o ajuste para vaping de nicotina, tabagismo, tabagismo de cannabis e características sociodemográficas. O vaporizador de maconha 3 ou mais vezes nos últimos 30 dias também foi associado ao aumento da chance de chiado (OR, 2,27 [95% CI, 1,17-4,37]). As associações de vaping de cannabis com falta de ar e vaping de nicotina com qualquer resultado de saúde respiratória não foram estatisticamente significativas em modelos totalmente ajustados. Os resultados deste estudo transversal sugerem que o vaping de cannabis está associado a um risco aumentado de sintomas brônquicos e chiado em adultos jovens. Mais pesquisas são necessárias para entender a temporalidade da associação e os mecanismos subjacentes à diferença entre nicotina e cannabis vaping no risco de sintomas brônquicos e sibilância[110].

Questão 6

Quais são os riscos e impactos à saúde causados pelos aditivos de aroma e sabor presentes nos líquidos utilizados nos DEF?

Em 9 de setembro de 2020, este relatório foi publicado como um comunicado antecipado do CDC [Morbidity and Mortality Weekly Report (MMWR)] no endereço eletrônico: https://www.cdc.gov/mmwr [(29)].

O uso de qualquer produto do tabaco por jovens é inseguro, incluindo cigarros eletrônicos (E-cigarros). A maioria dos E-cigarros contém nicotina, que é altamente viciante, pode prejudicar o desenvolvimento do cérebro do adolescente e pode aumentar o risco de dependência futura de outras drogas. O uso de cigarros eletrônicos aumentou consideravelmente entre os jovens dos EUA desde 2011. Vários fatores contribuíram para esse aumento, incluindo

Parecer USP - OS 02/2022- PARTE I GGTAB (Impactos à saúde) (2782261) SEI 25351.911221/2019-74 / pg. 3883

sabores atraentes para os jovens e inovações de produtos. Em meio ao uso generalizado de cigarros eletrônicos e à popularidade de certos produtos entre os jovens, em 6 de fevereiro de 2020, a Food and Drug Administration (FDA) implementou uma política que prioriza a fiscalização contra a fabricação, distribuição e venda de certos produtos pré-preenchidos com sabor não autorizado ou cigarros eletrônicos com cartucho (exceto tabaco ou mentol). O CDC e a FDA analisaram dados nacionalmente representativos da Pesquisa Nacional de Tabaco para Jovens de 2020 (NYTS), uma pesquisa transversal, baseada nas escolas, e auto administrada no ensino médio (6ª a 8ª séries) e no superior (9ª série), de 16 de janeiro a 16 de março de 2020. O uso atual de cigarros eletrônicos (últimos 30 dias) foi avaliado de maneira geral e por tipo de dispositivo e sabor. Estimativas de prevalência ponderada e totais populacionais foram calculados. Em 2020, 19,6% dos alunos do ensino médio (3,02 milhões) e 4,7% dos alunos do ensino superior (550.000) relataram uso atual de cigarro eletrônico. Entre os usuários atuais de cigarros eletrônicos, 38,9% dos alunos do ensino médio e 20,0% dos alunos do ensino superior relatou uso de cigarros eletrônicos em 20 ou mais dos últimos 30 dias; 22,5% dos usuários do ensino médio e 9,4% dos usuários do ensino superior relatou uso diário. Entre todos os usuários atuais de cigarros eletrônicos, 82,9% usaram cigarros eletrônicos com sabor, incluindo 84,7% dos usuários do ensino médio (2,53 milhões) e 73,9% dos usuários do ensino médio (400.000). Entre os atuais usuários de cigarros eletrônicos do ensino médio, o mais comum tipo de dispositivo usado foi de cápsulas ou cartuchos pré-cheios (48,5%; 1,45 milhões), seguido por descartáveis (26,5%; 790.000), e tanques (14,8%; 440.000). Entre as correntes do ensino médio usuários de cigarros eletrônicos, o tipo de dispositivo mais comumente usado foi pods ou cartuchos pré-preenchidos (41,3%; 220.000), seguidos por tanques (21,5%; 110.000) e descartáveis (15,2%; 80.000). Entre os alunos do ensino médio que atualmente usavam qualquer tipo de cigarros eletrônicos com sabor, os tipos de sabor mais comumente usados eram frutas (73,1%; 1,83 milhão); hortelã (55,8%; 1,39 milhões); mentol (37,0%; 920.000); e doces, sobremesas ou outros doces (36,4%; 910.000). Entre os alunos do ensino superior que atualmente usa qualquer tipo de cigarro eletrônico com sabor, o mais comum tipo de sabor usados foram frutas (75,6%; 290.000); doce, sobremesas ou outros doces (47,2%; 180.000); hortelã (46,5%; 180.000); e

Parecer USP - OS 02/2022- PARTE I GGTAB (Impactos à saúde) (2782261) SEI 25351.911221/2019-74 / pg. 3884

mentol (23,5%; 90.000). Entre os usuários atuais de cápsulas ou cartuchos pré-preenchidos com sabor, os sabores mais utilizados foram frutas (66,0%; 920.000); hortelã (57,5%; 800.000); mentol (44,5%; 620.000); e balas, sobremesas ou outros doces (35,6%; 490 mil). Entre os atuais usuários de cigarros eletrônicos descartáveis com sabor, o os tipos de sabor mais comumente usados foram frutas (82,7%; 650.000), hortelã (51,9%; 410.000); doces, sobremesas ou outros doces (41,7%; 330.000); e mentol (23,3%; 180.000). Em 2020, aproximadamente um em cada cinco alunos do ensino médio e um em cada 20 alunos do ensino superior atualmente usa cigarros eletrônicos. Em comparação, em 2019, 27,5% do ensino médio alunos (4,11 milhões) e 10,5% dos alunos do ensino superior (1,24 milhões) relataram o uso atual de cigarros eletrônicos. Apesar desses dados refletirem um declínio no uso atual de cigarros eletrônicos desde 2019, 3,6 milhões de jovens norte-americanos ainda usavam cigarros eletrônicos em 2020, e entre os usuários atuais, mais de oito em cada 10 relataram usar cigarros eletrônicos com sabor. Consistente com 2019, pods ou cartuchos pré-preenchidos eram os tipos de dispositivo mais comumente usado em 2020; no entanto, durante 2019-2020, o uso de cigarros eletrônicos descartáveis aumentou aproximadamente 1.000% (de 2,4% a 26,5%) entre o ensino médio usuários atuais de cigarros eletrônicos e aproximadamente 400% (de 3,0% a 15,2%) entre os cigarros eletrônicos atuais do ensino superior. Embora o uso de e-cigarros com sabor de frutas fosse comum entre os usuários em 2020, as descobertas também sugerem mentol como sabor proeminente no uso de cigarro eletrônico, incluindo quase metade dos aromatizados usuários de cápsulas ou cartuchos pré-preenchidos e um quarto de sabores usuários de produtos descartáveis. Implementação abrangente de estratégias baseadas em evidências nos níveis nacional, estadual e local, em coordenação com a regulamentação da FDA, pode prevenir e reduzir o uso do produto de tabaco juvenil. Estratégias para abordar os fatores que impulsionam os jovens no uso de cigarros eletrônicos são particularmente críticas. Além do FDA política de aplicação que proíbe a venda de cápsulas pré-preenchidas ou cigarros eletrônicos à base de cartuchos em qualquer sabor diferente de tabaco ou mentol, vários estados e comunidades restringiram todas as vendas de cigarros eletrônicos com sabor, incluindo mentol [29].

Parecer USP - OS 02/2022- PARTE I GGTAB (Impactos à saúde) (2782261) SEI 25351.911221/2019-74 / pg. 3885

Os dados mostraram que as embalagens de produtos de tabaco com descritores de sabor tendem a ser classificadas como mais atraentes e menos prejudiciais por usuários e não usuários de tabaco. Muitos usuários de produtos do tabaco, principalmente adolescentes, relataram experimentar, iniciar e continuar a usar produtos aromatizados devido ao sabor e variedade dos sabores. Os usuários de muitos produtos de tabaco com sabor também mostraram uma probabilidade menor de intenções de parar em comparação com os usuários de produtos de tabaco sem sabor [30].

Da mesma forma, entre adultos os sabores aumentam o apelo e o prazer do produto, e a disponibilidade dos sabores é a principal razão para o uso por muitos adultos. Como o papel dos cigarros eletrônicos na cessação do tabagismo - e, particularmente, como os sabores afetam essa relação - permanece obscuro, estudos longitudinais de fumantes adultos são necessários para avaliar o efeito que os cigarros eletrônicos podem ter na promoção ou interrupção dos esforços para reduzir ou parar de fumar usar. Independentemente disso, as descobertas são claras de que banir sabores em cigarros eletrônicos desencorajaria o uso desses produtos pelos jovens [31].

Milhares de sabores exclusivos estão disponíveis em DEFs no mercado. Esses produtos de cigarro eletrônico com sabor são populares entre usuários adultos, e sabores doces podem tornar esses produtos atraentes para crianças e adolescentes. Muitos dos produtos químicos aromatizantes usados nos E-líquidos são "geralmente reconhecidos como seguros" para ingestão. No entanto, essas substâncias não podem ser consideradas seguras quando aquecidas a várias temperaturas e utilizadas na forma de aerossol. Os ingredientes nos sabores são avaliados para exposição apenas por ingestão; portanto, quaisquer resultados não podem ser extrapolados para uso por inalação. Além disso, compostos aromatizantes muitas vezes permanecem não declarados no cigarro eletrônico e embalagens de E-líquido [17].

Entre os produtos químicos identificados nos aerossóis estão os aldeídos, que são categorizados como irritantes primários do trato respiratório. Além disso, dois produtos químicos derivados do óleo essencial da casca de canela foram

Parecer USP - OS 02/2022- PARTE I GGTAB (Impactos à saúde) (2782261) SEI 25351.911221/2019-74 / pg. 3886

particularmente citotóxicos em doses encontradas nos líquidos de recarga, que são compostos altamente bioativos, tendo sido utilizados como um agente anticâncer, inseticida, bactericida, e comercialmente como aditivo em muitos alimentos e fragrâncias [17].

A análise de E-líquidos identificou a presença de dois aromatizantes: diacetil (DA) e acetil propionil (AP). O DA fornece um sabor amanteigado característico, é encontrado naturalmente em vários alimentos e é usado como um produto sintético aromatizante em produtos alimentícios, como manteiga, caramelo, cacau, café, laticínios e bebidas alcoólicas, e embora seja geralmente reconhecido como seguro quando ingerido, tem sido associado a um declínio na função respiratória em pessoas expostas por inalação, podendo estar associado a doença pulmonar obstrutiva em trabalhadores expostos e ao desenvolvimento de bronquiolite obliterante [17].

Os agentes aromatizantes em e-líquidos representam outra ameaça à saúde. A adição de agentes aromatizantes aumenta o apelo e reduz a percepção de risco dos cigarros eletrônicos em fumantes jovens e nascentes, o que é em parte uma contribuição para a tendência epidemiológica discutida do uso de cigarros eletrônicos por jovens. Semelhante ao PG / VG, esses agentes são designados como seguros pelo FDA, mas têm dados de segurança de exposição inalatória limitados. Por exemplo, o diacetil (butanediona ou butano-2,3-diona), um produto químico com um intenso sabor amanteigado, tem toxicidade pulmonar conhecida, causando bronquiolite obliterante ou “pulmão pipoca” em trabalhadores de pipoca de microondas por exposição por inalação. Vários estudos detectaram diacetil e seu análogo de dicetona, 2,3-pentanediona, em *“vape e-liquids”*. Embora a exposição a dicetonas em cigarros eletrônicos com sabor seja evitável e desnecessária, a exposição quantitativa estimada permanece menor do que a de cigarros combustíveis. Por uma estimativa, o diacetil gerado como um produto de degradação da combustão em cigarros tradicionais pode ser 100 vezes maior do que o presente em cigarros eletrônicos. Atualmente, nenhuma orientação estabelece um risco aceitável para a inalação de diacetil ou seus análogos em cigarros eletrônicos. A extrapolação dos níveis de risco ocupacional de diacetil para estimativas de exposição à vaporização

Parecer USP - OS 02/2022- PARTE I GGTAB (Impactos à saúde) (2782261) SEI 25351.911221/2019-74 / pg. 3887

está repleta de suposições potencialmente imprecisas, especialmente quando aplicada a adolescentes [32].

O uso de aromatizantes em produtos alimentícios ganhou a atenção do público no início de 2000 por causa de relatos de doenças pulmonares graves em trabalhadores de pipoca de micro-ondas. Os produtos químicos aromatizantes envolvidos estavam classificados em “geralmente reconhecido como seguro” (GRAS), lista que se aplica apenas à ingestão, mas exposições estavam ocorrendo por inalação e muito pouco se sabia sobre o potencial de inalação perigos desses produtos químicos naquele momento. No ano de 2000 foi relatado que trabalhadores que já haviam trabalhado no processamento de pipoca de micro-ondas evoluíram com bronquiolite obliterante grave, perda irreversível de função pulmonar, cuja única opção de tratamento seria o transplante de pulmão. Pesquisadores conduziram uma investigação na instalação onde os trabalhadores afetados estavam empregados. A investigação determinou que os trabalhadores neste local tinham 2 vezes as taxas esperadas de tosse crônica, falta de ar, asma e bronquite crônica, e não fumantes tinham 10 vezes a prevalência esperada de obstrução das vias aéreas. Uma forte associação foi encontrada entre esse excesso de doença pulmonar, incluindo bronquiolite obliterante e exposições aéreas a produtos químicos com sabor de manteiga na instalação. Diacetil foi o mais proeminente produto químico nos aromatizantes da manteiga. Dois outros compostos aromatizantes de interesse, acetoína e 2,3-pentanodiona, estiveram presentes em significativas amostras[33].

Uma investigação de acompanhamento às seis outras fabricas de pipoca de micro-ondas descobriram que, em cinco das seis fábricas, misturadores de aroma de manteiga e funcionários trabalhando em área de embalagem perto de tanques de óleo aquecido, com exposição ao diacteil tão baixo quanto 0,2 ppm, tinham obstrução fixa das vias aéreas consistente com bronquiolite obliterante. Com base nessa ocorrência a bronquiolite obliterante (e algumas doenças respiratórias relacionadas das pequenas vias aéreas) tornaram-se comumente conhecidas como “pulmão pipoca”. O CDC em 2007 então, identificou sete casos de bronquiolite obliterante em trabalhadores em uma empresa de fabricação de aromatizantes, descobrindo que o diacetil está contido em uma variedade de

Parecer USP - OS 02/2022- PARTE I GGTAB (Impactos à saúde) (2782261) SEI 25351.911221/2019-74 / pg. 3888

sabores além do sabor da manteiga, e seu uso não se limita a instalações de pipoca de micro-ondas ou de condimentos alimentares, mas o Diacetil, 2,3-pentanodiona (uma substituição estruturalmente relacionada para diacetil), e acetoína são usados na fabricação de muitos outros alimentos para uma ampla gama de sabores além dos aromatizantes de manteiga (por exemplo, caramelo, pina colada, morango) [33].

Muitos desses mesmos sabores são comuns em cartuchos (pods) com sabor de cigarro eletrônico, e são frequentemente vendidos com nomes que consideramos ser potencialmente atraentes para crianças, adolescentes e jovens adultos: "*Cupcake, Fruit Squirts, Waikiki Watermelon, Cotton Candy, Tutti Frutti, Double Apple Hookah, Blue Water Punch, Oatmeal Cookie, e Alien Blood"*. Além disso, os cigarros eletrônicos usam uma bateria alimentada de sistema de oferta de nicotina em que um atomizador produz um aerossol (e vapores de líquidos evaporados) através do aquecimento de líquidos de cigarro eletrônico contidos em pods substituíveis ou recarregáveis [33].

O aquecimento, vaporização e subsequente inalação desses produtos químicos aromatizantes em DEFs (E-cigarros) constitui um caminho de exposição para esses aromas que têm semelhanças significativas àqueles trabalhadores nas instalações de micro-ondas de pipoca. Na fabricação de pipoca de micro-ondas, aromatizantes, sal e corantes são adicionados ao óleo de soja aquecido (57–60°C), e os aerossóis e vapores de ingredientes aromatizantes foram encontrados nessas salas de mistura. O aerossol encontrado tinha fração combustível que variou de 70% a 85% em peso (média 79%) e uma fração não combustível de 21%. O aerossol foi identificado como partículas de sal e partículas de sal revestidas de óleo, e muito do aerossol era de tamanho respirável. As salas de mistura eram onde a maior concentração de ar de aromas foi encontrada. Dado o uso difundido destes sabores de alimentos em muitas indústrias e o conhecimento de que produtos químicos específicos / sabores artificiais foram desenvolvidos para imitar certos sabores naturais comumente usados em DEFs, estes compostos são provavelmente usados na fabricação de cigarros eletrônicos com sabor [33].

Parecer USP - OS 02/2022- PARTE I GGTAB (Impactos à saúde) (2782261) SEI 25351.911221/2019-74 / pg. 3889

O diacetil - um composto aromatizante associado ao desenvolvimento do "pulmão pipoca" em trabalhadores após a exposição por inalação – foi detectado em 80% dos E-cigarros com sabor testados, incluindo sabores que têm um apelo especial para crianças, adolescentes, e jovens adultos, e também 80% dos sabores testados tinham pelo menos um dos três compostos aromatizantes detectados (diacetil, 2,3-pentandediona, acetoína). Esses compostos eram onipresentes entre os sabores: "tabaco" e "mentol". A FEMA [34] recomenda o seguinte aviso: qualquer composto de sabores (líquido, seco ou em pó) contendo quaisquer substâncias aromatizantes listadas (tabela de sabores que contêm diacetil), em quaisquer concentrações se o sabor composto ou qualquer uma de suas substâncias aromatizantes individuais será aquecido durante o processamento:

AVISO - Este sabor pode causar uma inalação perigosa se manuseado incorretamente. Por favor entre em contato com seu oficial de segurança do local de trabalho antes de abrir e manuseio e leia o manual de segurança (MSDS). Lidando com esse sabor, que resulta na inalação de vapores, especialmente se o sabor for aquecido, pode haver graves efeitos adversos à saúde.

Tabela de sabores que contêm diacetil

Aromas lácteos: manteiga, queijo, *"cream cheese"*, *"cheesecake"*, leite, iogurte, sorvete, ovo, molho *"ranch"*, creme de leite, etc.

Aromas marrons: caramelo, café de baunilha, chá, *"toffee"*, chocolate, cacau, manteiga de cacau, açúcar mascavo, *"marshmallow"*, manteiga de amendoim, avelã, outros sabores de nozes, etc.

Aromas de frutas: morango, *"cranberry"*, framboesa, *"boysenberry"*, outros sabores de frutas vermelhas, sabores de frutas – quase qualquer tipo (por exemplo, banana, maçã, uva, pera), cidra, tomate, etc.

Aromas de álcool: *"brandy"*, rum, uísque, tequila, pina colada, etc.

Aromas diversos: noz-moscada, mel, biscoito, vinagre, aromas de carne, etc.

A amostra incluiu 1.432 usuários atuais de ENDS, com idades entre 18 e 64 anos, de uma pesquisa on-line nacional realizada em 2016. O uso de ENDS incluiu tipos de dispositivos, conteúdo de nicotina, sabores e líquidos usados. Os

Parecer USP - OS 02/2022- PARTE I GGTAB (Impactos à saúde) (2782261) SEI 25351.911221/2019-74 / pg. 3890

resultados incluíram qualquer sintoma semelhante a lesão pulmonar associada ao uso do produto (EVALI) de cigarro eletrônico ou vaping (por exemplo, tosse, falta de ar, náusea), bem como quaisquer sintomas clínicos. Da amostra, 50% eram mulheres, 23% não hispânicos (NH) brancos, 23% NH negros, 54% hispânicos, 18% com idades entre 18 e 24 anos, 17% LGBTQ, 41% com renda <$ 50 K, 55% 1 + quaisquer sintomas e 33% 1 + quaisquer sintomas semelhantes a EVALI. Tosse e náusea foram os mais prevalentes entre os sintomas do tipo EVALI (27% e 7,3%, respectivamente). A proporção com quaisquer sintomas do tipo EVALI foi maior nos seguintes grupos: jovens, hispânicos, fumantes atuais e usuários atuais de outros produtos. Com vários ajustes, os participantes que usaram dispositivos recarregáveis, conteúdo variado de nicotina, usaram produtos com sabor ou fizeram seus próprios e-líquidos tiveram maior probabilidade de apresentar sintomas clínicos do que seus colegas. Por exemplo, as chances (IC de 95%) de ter 1 + sintomas do tipo EVALI em participantes que usaram dispositivos recarregáveis com e-liquid pour ou substituição de cartucho de e-líquido foram de 1,70 (1,13, 2,56) e 1,95 (1,27, 2,99), respectivamente, em comparação com o grupo não recarregáveis. Nossas descobertas indicam que os participantes que alteram os produtos ENDS (ou seja, dispositivos e/ou e-líquidos) ou usam produtos com sabor tiveram maiores chances de relatar sintomas clínicos, incluindo sintomas do tipo EVALI. Assim, tal uso pode colocar os indivíduos em maior risco de resultados de saúde negativos. Estudos demonstraram que as modificações de produtos são comuns em jovens e adultos jovens; assim, eles podem ser especialmente vulneráveis a tais riscos. Mensagens de campanha de saúde, portanto, poderiam ser empregadas para comunicar esses riscos aos usuários de ENDS, especialmente jovens e adultos jovens. Além disso, o aumento da regulamentação e aplicação dos regulamentos atuais de aromatizantes, e-líquidos e dispositivos devem ser considerados[111].

SÍNTESE DA EVIDÊNCIA

1. Quais são os riscos e impactos à saúde dos Dispositivos Eletrônicos para Fumar – DEF (cigarros eletrônicos com refis líquidos, sistemas pods,

Parecer USP - OS 02/2022- PARTE I GGTAB (Impactos à saúde) (2782261) SEI 25351.911221/2019-74 / pg. 3891

vaporizadores de ervas, produtos de tabaco aquecido e produtos híbridos) conhecidos até o momento?

Os casos de eventos adversos associados aos DEFs podem ser classificados em injúrias clínicas, envenenamentos e lesões traumáticas. Os casos médicos podem ser categorizados em respiratórios, cardiovasculares, alérgicos, autoimunes e de efeito no metabolismo de medicamentos, entre outros; as intoxicações podem ser classificadas em acidentais e suicidas, e as lesões traumáticas em explosões e queimaduras. Qualidade da evidência: moderada. **INALTERADA**

2. Quais as diferenças entre os possíveis riscos e impactos à saúde que o uso dos DEF pode representar para fumantes, não fumantes e ex-fumantes, bem como para crianças, adolescentes, adultos, idosos e para gestantes?

Os eventos adversos podem variar nestes diversos grupos de pacientes: crianças, adolescentes, jovens, adultos e gestantes, podendo estar relacionados a intoxicação, efeitos pulmonares, cardiovasculares, neurológicos, na saúde bucal, carcinogênicos, no sistema urogenital e reprodutivo, como também na dependência à nicotina. Qualidade da evidência: moderada. **INALTERADA**

3. Quais seriam os riscos e os impactos agudos, crônicos e subcrônicos conhecidos destes produtos?

O surto de lesão pulmonar aguda relacionada à vaporização é o principal evento grave agudo, chamada EVALI (cigarro eletrônico ou uso de produto para vaporização associada à lesão pulmonar aguda), reacendeu as preocupações sobre os efeitos da vaporização na saúde. Do ponto de vista crônico a dependência e todos os efeitos secundários à nicotina continuam sendo um efeito negativo inclusive dos DEFs. Qualidade da evidência: moderada. **INALTERADA**

4. Quais são os riscos e impactos à saúde dos sais de nicotina utilizados em alguns tipos de DEF?

Específico para os jovens, o vício e a dependência da nicotina que levam ao uso de tabaco por toda a vida são uma grande preocupação quando se considera o uso de DEFs. Qualidade da evidência: moderada. **INALTERADA**

Parecer USP - OS 02/2022- PARTE I GGTAB (Impactos à saúde) (2782261) SEI 25351.911221/2019-74 / pg. 3892

5. Quais são os riscos e impactos à saúde da utilização de substâncias e plantas psicotrópicas e entorpecentes por meio dos DEF?

Além de usar dispositivos de vaporização, como cigarros eletrônicos, para vaporizar E-líquidos e material vegetal de Cannabis, os dispositivos também são empregados para consumir concentrados de Cannabis de alta potência que contêm conteúdo de Δ-9-THC significativamente maior. Entretanto, atualmente outras drogas têm sido utilizadas nos DEFs como os canabinóides sintéticos (SCs), as catinonas sintéticas, a benzoilmetilecgonina (cocaína), o ácido gama-hidroxibutírico (GHB), a heroína, o fentanil, a 3,4-metilenodioxianfetamina (MDA), a 3,4-metilenodioximetanfetamina (MDMA) e a metanfetamina. Qualidade da evidência: baixa. **INALTERADA**

6. Quais são os riscos e impactos à saúde causados pelos aditivos de aroma e sabor presentes nos líquidos utilizados nos DEF?

Os agentes aromatizantes em e-líquidos representam outra ameaça à saúde. A adição de agentes aromatizantes aumenta o apelo e reduz a percepção de risco dos cigarros eletrônicos em fumantes jovens e nascentes, o que é em parte uma contribuição para a tendência epidemiológica discutida do uso de cigarros eletrônicos por jovens. Além disso a toxicidade está presente por exemplo no diacetil - um composto aromatizante associado ao desenvolvimento do "pulmão pipoca" em trabalhadores após a exposição por inalação – detectado em 80% dos DEFs. Qualidade da evidência: moderada. **INALTERADA**

REFERÊNCIAS

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

2. U.S. Food & Drug Administration (FDA). Disponível em URL: https://www.fda.gov.

Parecer USP - OS 02/2022- PARTE I GGTAB (Impactos à saúde) (2782261) SEI 25351.911221/2019-74 / pg. 3893

3. Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Disponível em URL: https://www.cdc.gov.

4. World Health Organization (WHO). Disponível em URL: https://www.who.int.

5. European Medicine Agency (EMEA). Disponível em URL: https://www.ema.europa.eu/en.

6. Public Health Agency of Canada (Canada.ca). Disponível em URL: https://www.canada.ca/en/public-health.html.

7. Australian Government Departament of Health. Disponível em URL: https://www.health.gov.au.

8. Public Health England. Disponível em URL: https://www.gov.uk/government/organisations/public-health-england.

9. National Health System (NHS) UK. Disponível em URL: https://www.nhs.uk.

10. AMSTAR tool. Disponível em URL: https://amstar.ca/Amstar-2.php.

11. Risk of bias tools. Disponível em URL: https://www.riskofbias.info.

12. Joanna Briggs critical appraisal tools. Disponível em URL: https://joannabriggs.org/critical-appraisal-tools.

13. GRADEpro GDT: GRADEpro Guideline Development Tool [Software]. McMaster University, 2020 (developed by Evidence Prime, Inc.). Available from gradepro.org.

14. Hendricks KJ, Temples HS, Wright ME. JUULing Epidemic Among Youth: A Guide to Devices, Terminology, and Interventions. J Pediatr Health Care 2020; 34: 395-403. Disponível em URL: https://doi.org/10.1016/j.pedhc.2019.12.008.

Parecer USP - OS 02/2022- PARTE I GGTAB (Impactos à saúde) (2782261) SEI 25351.911221/2019-74 / pg. 3894

15. E-cigarette use among youth and young adults: a report of the Surgeon General. Public Health Service. Office of the Surgeon General, issuing body. | National Center for Chronic Disease Prevention and Health Promotion (U.S.). Office on Smoking and Health, issuing body. E-cigarette use among youth and young adults: a report of the Surgeon General. Description: Atlanta, GA: U.S. Department of Health and Human Services, Centers for Disease Control and Prevention, National Center for Chronic Disease Prevention and Health Promotion, Office on Smoking and Health, 2016.

16. Szumilas K, Szumilas P, Grzywacz A, Wilk A. The Effects of E-Cigarette Vapor Components on the Morphology and Function of the Male and Female Reproductive Systems: A Systematic Review. Int J Environ Res Public Health. 2020 Aug 24;17(17):6152. doi: 10.3390/ijerph17176152. PMID: 32847119.

17. Public Health Consequences of E-Cigarettes. National Academies of Sciences, Engineering, and Medicine 2018. Public Health Consequences of E-Cigarettes. Washington, DC: The National Academies Press. Disponível em URL: https://doi.org/10.17226/24952.

18. Seiler-Ramadas R, Sandner I, Haider S, Grabovac I, Dorner TE. Health effects of electronic cigarette (e-cigarette) use on organ systems and its implications for public health. Wien Klin Wochenschr. 2020 Jul 20. doi: 10.1007/s00508-020-01711-z. Epub ahead of print. PMID: 32691214.

19. Jonas AM, Raj R. Vaping-Related Acute Parenchymal Lung Injury: A Systematic Review. Chest. 2020 Oct;158(4):1555-1565. doi: 10.1016/j.chest.2020.03.085. Epub 2020 May 19. PMID: 32442559.

20. Kiernan E, Click ES, Melstrom P, Evans ME, Layer MR, Weissman DN, et al. A Brief Overview of the National Outbreak of E-Cigarette, or Vaping, Product Use-Associated Lung Injury and the Primary Causes. Chest. 2020 Aug 3: S0012-3692(20)32095-X. doi: 10.1016/j.chest.2020.07.068. Epub ahead of print. PMID: 32758560.

Parecer USP - OS 02/2022- PARTE I GGTAB (Impactos à saúde) (2782261) SEI 25351.911221/2019-74 / pg. 3895

21. Kavousi M, Pisinger C, Barthelemy JC, Smedt D, Koskinas K, Marques-Vidal P, et al. Electronic cigarettes and health with special focus on cardiovascular effects: position paper of the European Association of Preventive Cardiology (EAPC). Eur J Prev Cardiol 2020 Jul 29:2047487320941993. doi: 10.1177/2047487320941993. Epub ahead of print. PMID: 32726563.

22. Bjurlin MA, Matulewicz RS, Roberts TR, Dearing BA, Schatz D, Sherman S, et al. Carcinogen Biomarkers in the Urine of Electronic Cigarette Users and Implications for the Development of Bladder Cancer: A Systematic Review. Eur Urol Oncol. 2020 Mar 7: S2588-9311(20)30029-8. doi: 10.1016/j.euo.2020.02.004. Epub ahead of print. PMID: 32192941.

23. O'Connell G, Pritchard JD, Prue C, Thompson J, Verron T, Graff D, et al. A randomised, open-label, cross-over clinical study to evaluate the pharmacokinetic profiles of cigarettes and e-cigarettes with nicotine salt formulations in US adult smokers. Intern Emerg Med. 2019 Sep;14(6):853-861. doi: 10.1007/s11739-019-02025-3. Epub 2019 Feb 2. PMID: 30712148.

24. Talih S, Salman R, El-Hage R, Karaoghlanian N, El-Hellani A, Saliba N, et al. Effect of free-base and protonated nicotine on nicotine yield from electronic cigarettes with varying power and liquid vehicle. Sci Rep. 2020 Oct 1;10(1):16263. doi: 10.1038/s41598-020-73385-6. PMID: 33004992.

25. Fadus MC, Smith TT, Squeglia LM. The rise of e-cigarettes, pod mod devices, and JUUL among youth: Factors influencing use, health implications, and downstream effects. Drug Alcohol Depend. 2019 Aug 1; 201: 85-93. doi: 10.1016/j.drugalcdep.2019.04.011. Epub 2019 May 23. PMID: 31200279.

26. Walley SC, Wilson KM, Winickoff JP, Groner J. A Public Health Crisis: Electronic Cigarettes, Vape, and JUUL. Pediatrics. 2019 Jun;143(6): e20182741. doi: 10.1542/peds.2018-2741. PMID: 31122947.

Parecer USP - OS 02/2022- PARTE I GGTAB (Impactos à saúde) (2782261) SEI 25351.911221/2019-74 / pg. 3896

27. E-cigarettes and head and neck cancers: A systematic review of the current literature. Clin Otolaryngol. 2019 Sep;44(5):749-756. doi: 10.1111/coa.13384. Epub 2019 Jul 23. PMID: 31148389.

28. Breitbarth AK, Morgan J, Jones AL. E-cigarettes-An unintended illicit drug delivery system. Drug Alcohol Depend. 2018 Nov 1; 192:98-111. doi: 10.1016/j.drugalcdep.2018.07.031. Epub 2018 Sep 12. PMID: 30245461.

29. Wang TW, Neff LJ, Park-Lee E, Ren C, Cullen KA, King BA. E-cigarette Use Among Middle and High School Students — United States, 2020. MMWR Morb Mortal Wkly Rep 2020; 69: 1310–1312. Disponível em URL: http://dx.doi.org/10.15585/mmwr.mm6937e1.

30. Huang LL, Baker HM, Meernik C, Ranney LM, Richardson A, Goldstein AO. Impact of non-menthol flavours in tobacco products on perceptions and use among youth, young adults and adults: a systematic review. Tob Control. 2017 Nov;26(6):709-719. doi: 10.1136/tobaccocontrol-2016-053196. Epub 2016 Nov 21. PMID: 27872344.

31. Meernik C, Baker HM, Kowitt SD, Ranney LM, Goldstein AO. Impact of non-menthol flavours in e-cigarettes on perceptions and use: an updated systematic review. BMJ Open. 2019 Oct 16;9(10):e031598. doi: 10.1136/bmjopen-2019-031598. PMID: 31619431.

32. Cao DJ, Aldy K, Hsu S, McGetrick M, Verbeck G, De Silva I, Feng SY. Review of Health Consequences of Electronic Cigarettes and the Outbreak of Electronic Cigarette, or Vaping, Product Use-Associated Lung Injury. J Med Toxicol. 2020 Jul;16(3):295-310. doi: 10.1007/s13181-020-00772-w. Epub 2020 Apr 16. PMID: 32301069.

33. Allen JG, Flanigan SS, LeBlanc M, Vallarino J, MacNaughton P, Stewart JH, et al. Flavoring Chemicals in E-Cigarettes: Diacetyl, 2,3-Pentanedione, and Acetoin in a Sample of 51 Products, Including Fruit-, Candy-, and Cocktail-

Parecer USP - OS 02/2022- PARTE I GGTAB (Impactos à saúde) (2782261) SEI 25351.911221/2019-74 / pg. 3897

Flavored E-Cigarettes. Environ Health Perspect. 2016 Jun;124(6):733-9. doi: 10.1289/ehp.1510185. Epub 2015 Dec 8. PMID: 26642857.

34. FEMA 2015. Safety Assessment and Regulatory Authority to Use Flavors: Focus on e-Cigarettes. Washington, DC:Flavor and Extract Manufacturers Association of the United States. Disponível em URL: https://www.femaflavor.org/safety-assessmentand-regulatory-authority-use flavors-focus-ecigarettes.

35. Zhang Z, Jiao Z, Blaha MJ, Osei A, Sidhaye V, Ramanathan M Jr, et al. The Association Between E-Cigarette Use and Prediabetes: Results From the Behavioral Risk Factor Surveillance System, 2016-2018. Am J Prev Med. 2022 Jun;62(6):872-877. doi: 10.1016/j.amepre.2021.12.009. Epub 2022 Mar 3. PMID: 35597566.

36. Blagev DP, Callahan SJ, Harris D, Collingridge DS, Hopkins RO, Eve JR, et al. Prospectively Assessed Long-Term Outcomes of Patients with E-Cigarette- or Vaping-associated Lung Injury. Ann Am Thorac Soc. 2022 Nov;19(11):1892-1899. doi: 10.1513/AnnalsATS.202201-049OC. PMID: 35533314; PMCID: PMC9667811.

37. Gernun S, Franzen KF, Mallock N, Benthien J, Luch A, Mortensen K, et al. Cardiovascular functions and arterial stiffness after JUUL use. Tob Induc Dis. 2022 Apr 1; 20:34. doi: 10.18332/tid/144317. PMID: 35431721; PMCID: PMC8973023.

38. Mahoney MC, Rivard C, Kimmel HL, Hammad HT, Sharma E, Halenar MJ, et al. Cardiovascular Outcomes among Combustible-Tobacco and Electronic Nicotine Delivery System (ENDS) Users in Waves 1 through 5 of the Population Assessment of Tobacco and Health (PATH) Study, 2013-2019. Int J Environ Res Public Health. 2022 Mar 31;19(7):4137. doi: 10.3390/ijerph19074137. PMID: 35409819; PMCID: PMC8998731.

Parecer USP - OS 02/2022- PARTE I GGTAB (Impactos à saúde) (2782261) SEI 25351.911221/2019-74 / pg. 3898

39. Helfgott D, Capozzoli G, Madray J, Baig A, Uppaluri L, Gaur S, et al. E-cigarette or vaping product use associated lung injury (EVALI) in the time of COVID-19: A clinical dilemma. Pediatr Pulmonol. 2022 Mar;57(3):623-630. doi: 10.1002/ppul.25804. Epub 2022 Jan 17. PMID: 34964550.

40. Golla A, Chen A, Tseng VL, Lee SY, Pan D, Yu F, Coleman AL. Association Between E-Cigarette Use and Visual Impairment in the United States. Am J Ophthalmol. 2022 Mar;235:229-240. doi: 10.1016/j.ajo.2021.09.014. Epub 2021 Sep 26. PMID: 34587497.

41. Chidharla A, Agarwal K, Abdelwahed S, Bhandari R, Singh A, Rabbani R, et al. Cancer Prevalence in E-Cigarette Users: A Retrospective Cross-Sectional NHANES Study. World J Oncol. 2022 Feb;13(1):20-26. doi: 10.14740/wjon1438. Epub 2022 Feb 8. PMID: 35317331; PMCID: PMC8913014.

42. Rha MS, Cho HJ, Yoon JH, Kim CH. Association between the use of electronic cigarettes and the prevalence of chronic rhinosinusitis and allergic rhinitis: a nationwide cross-sectional study. Rhinology. 2022 Feb 1;60(1):20-28. doi: 10.4193/Rhin21.287. PMID: 34941973.

43. Gupta VS, Hayes D Jr, Hsu SC, Tonna JE, Rycus PT, Bridges BC, et al. Extracorporeal Life Support for Respiratory Failure in Patients With Electronic Cigarette or Vaping Product Use-Associated Lung Injury. Crit Care Med. 2022 Feb 1;50(2):e173-e182. doi: 10.1097/CCM.0000000000005299. PMID: 34524154.

44. Baker MM, Procter TD, Belzak L, Ogunnaike-Cooke S. Vaping-associated lung illness (VALI) in Canada: a descriptive analysis of VALI cases reported from September 2019 to December 2020. Health Promot Chronic Dis Prev Can. 2022 Jan;42(1):37-44. doi: 10.24095/hpcdp.42.1.06. Erratum in: Health Promot Chronic Dis Prev Can. 2022 Aug;42(8):353. PMID: 35044143; PMCID: PMC9067012.

Parecer USP - OS 02/2022- PARTE I GGTAB (Impactos à saúde) (2782261) SEI 25351.911221/2019-74 / pg. 3899

45. Kang HS, Kim JY, Park HJ, Jung JW, Choi HS, Park JS, et al. E-cigarette associated Severe Pneumonia in Korea Using Data Linkage between the Korea National Health and Nutrition Examination Survey (KNHANES, 2013-2019) and the National Health Insurance Service (NHIS) Claims Database. J Korean Med Sci. 2021 Dec 13;36(48):e331. doi: 10.3346/jkms.2021.36.e331. PMID: 34904409; PMCID: PMC8668496.

46. Yang JS, Sou A, Faruqui A, Mackey TK. A qualitative examination of e-cigarette use among California young adults during the EVALI outbreak. Prev Med Rep. 2021 Jul 29;24:101506. doi: 10.1016/j.pmedr.2021.101506. PMID: 34401219; PMCID: PMC8351914.

47. Tanz LJ, Christensen A, Knuth KB, Hoffman MN, Dandeneau D, Koehler K, et al. Characteristics of an Outbreak of E-cigarette, or Vaping, Product Use-Associated Lung Injury-North Carolina, 2019. N C Med J. 2021 Nov-Dec;82(6):384-392. doi: 10.18043/ncm.82.6.384. PMID: 34750211; PMCID: PMC8670725.

48. Lu SJ, Li L, Duffy BC, Dittmar MA, Durocher LA, Panawennage D, et al. Investigation of Vaping Fluids Recovered From New York State E-Cigarette or Vaping Product Use-Associated Lung Injury Patients. Front Chem. 2021 Oct 27;9:748935. doi: 10.3389/fchem.2021.748935. PMID: 34778204; PMCID: PMC8579054.

49. Wiens T, Taylor J, Cole C, Saravia S, Peterson J, Lunda M, et al. Lessons Learned From the E-cigarette, or Vaping, Product Use-Associated Lung Injury (EVALI) Outbreak Response, Minnesota, 2019-2020. Public Health Rep. 2022 Nov-Dec;137(6):1053-1060. doi: 10.1177/00333549211051394. Epub 2021 Oct 25. PMID: 34694926; PMCID: PMC9574319.

50. Shah M, Bryant MK, Mody GN, Maine RG, Williams JB, Upham TC. The Impact of Vaping on Primary Spontaneous Pneumothorax Outcomes. Am Surg. 2021 Oct 7:31348211048849. doi: 10.1177/00031348211048849. Epub ahead of print. PMID: 34617455.

Parecer USP - OS 02/2022- PARTE I GGTAB (Impactos à saúde) (2782261) SEI 25351.911221/2019-74 / pg. 3900

51. Miller CR, Shi H, Li D, Goniewicz ML. Cross-Sectional Associations of Smoking and E-cigarette Use with Self-Reported Diagnosed Hypertension: Findings from Wave 3 of the Population Assessment of Tobacco and Health Study. Toxics. 2021 Mar 9;9(3):52. doi: 10.3390/toxics9030052. PMID: 33803457; PMCID: PMC7999635.

52. Azagba S, Shan L, Manzione L. Cigarette, E-cigarette, Alcohol, and Marijuana Use by Cancer Diagnosis Status: A Longitudinal Analysis. Subst Abuse. 2020 Dec 21;14:1178221820980470. doi: 10.1177/1178221820980470. PMID: 33424226; PMCID: PMC7756047.

53. Cassidy RN, Tidey JW, Colby SM. Exclusive E-Cigarette Users Report Lower Levels of Respiratory Symptoms Relative to Dual E-Cigarette and Cigarette Users. Nicotine Tob Res. 2020 Dec 15;22(Suppl 1):S54-S60. doi: 10.1093/ntr/ntaa150. PMID: 32808033; PMCID: PMC7737479.

54. Xie W, Kathuria H, Galiatsatos P, Blaha MJ, Hamburg NM, Robertson RM, et al. Association of Electronic Cigarette Use With Incident Respiratory Conditions Among US Adults From 2013 to 2018. JAMA Netw Open. 2020 Nov 2;3(11):e2020816. doi: 10.1001/jamanetworkopen.2020.20816. PMID: 33180127; PMCID: PMC7662143.

55. Aberegg SK, Cirulis MM, Maddock SD, Freeman A, Keenan LM, Pirozzi CS, et al. Clinical, Bronchoscopic, and Imaging Findings of e-Cigarette, or Vaping, Product Use-Associated Lung Injury Among Patients Treated at an Academic Medical Center. JAMA Netw Open. 2020 Nov 2;3(11):e2019176. doi: 10.1001/jamanetworkopen.2020.19176. PMID: 33156346; PMCID: PMC7648253.

56. Kaous M, Xian J, Rongo D, McDonald M, Ocasionez D, Mathew R, et al. Clinical, radiology, pathologic patterns and outcomes of vaping related pulmonary injury in a single institution; A case series. Respir Med. 2020 Nov;173:106153. doi: 10.1016/j.rmed.2020.106153. Epub 2020 Sep 20. PMID: 33017782.

Parecer USP - OS 02/2022- PARTE I GGTAB (Impactos à saúde) (2782261) SEI 25351.911221/2019-74 / pg. 3901

57. Barrameda R, Nguyen T, Wong V, Castro G, Rodriguez de la Vega P, Lozano J, et al. Use of E-Cigarettes and Self-Reported Lung Disease Among US Adults. Public Health Rep. 2020 Nov/Dec;135(6):785-795. doi: 10.1177/0033354920951140. Epub 2020 Sep 24. PMID: 32972319; PMCID: PMC7649986.

58. Chidambaram AG, Dennis RA, Biko DM, Hook M, Allen J, Rapp JB. Clinical and radiological characteristics of e-cigarette or vaping product use associated lung injury. Emerg Radiol. 2020 Oct;27(5):495-501. doi: 10.1007/s10140-020-01796-z. Epub 2020 May 28. PMID: 32462343; PMCID: PMC7906289.

59. Vindhyal MR, Okut H, Ablah E, Ndunda PM, Kallail KJ, Choi WS. Cardiovascular Outcomes Associated With Adult Electronic Cigarette Use. Cureus. 2020 Aug 8;12(8):e9618. doi: 10.7759/cureus.9618. PMID: 32923219; PMCID: PMC7478662.

60. Xie W, Tackett AP, Berlowitz JB, Harlow AF, Kathuria H, Galiatsatos P, et al. Association of Electronic Cigarette Use with Respiratory Symptom Development among U.S. Young Adults. Am J Respir Crit Care Med. 2022 Jun 1;205(11):1320-1329. doi: 10.1164/rccm.202107-1718OC. PMID: 35089853.

61. Sompa SI, Zettergren A, Ekström S, Upadhyay S, Ganguly K, Georgelis A, et al. Predictors of electronic cigarette use and its association with respiratory health and obesity in young adulthood in Sweden; findings from the population-based birth cohort BAMSE. Environ Res. 2022 May 15;208:112760. doi: 10.1016/j.envres.2022.112760. Epub 2022 Jan 20. PMID: 35065933.

62. Nguyen HV, Mital S. Effects of e-cigarette use on mental health among youths: quasi-experimental evidence from Canada. Addiction. 2022 Oct;117(10):2673-2682.doi: 10.1111/add.15943. Epub 2022 May 20. PMID: 35545859.

Parecer USP - OS 02/2022- PARTE I GGTAB (Impactos à saúde) (2782261) SEI 25351.911221/2019-74 / pg. 3902

63. Rai S, Hormozdyaran S, Burns J, Amodio JB, Quizon AI. Diagnosis of EVALI in Adolescents During the COVID-19 Pandemic: A Case Series. Hosp Pediatr. 2022 May 1;12(5):538-543. doi: 10.1542/hpeds.2021-006110. PMID: 35388412.

64. Shittu AAT, Kumar BP, Okafor U, Berkelhamer SK, Goniewicz ML, Wen X. Changes in e-cigarette and cigarette use during pregnancy and their association with small-for-gestational-age birth. Am J Obstet Gynecol. 2022 May;226(5):730.e1-730.e10. doi: 10.1016/j.ajog.2021.11.1354. Epub 2021 Dec 3. PMID: 34864040.

65. Cohn A, Elmasry H, Wild RC, Johnson AL, Abudayyeh H, Kurti A, et al. Birth Outcomes Associated with E-Cigarette and Non-E-Cigarette Tobacco Product Use During Pregnancy: An Examination of PATH Data Waves 1 - 5. Nicotine Tob Res. 2022 Apr 26:ntac111. doi: 10.1093/ntr/ntac111. Epub ahead of print. PMID: 35474136.

66. Zutrauen S, Do MT, Ghandour L, Moore-Hepburn C, Beno S, Richmond SA, et al. Acute injury or illness related to the inhalation of vaping aerosols among children and adolescents across Canada: A cross-sectional survey of Canadian paediatricians. Paediatr Child Health. 2021 Aug 23;27(1):43-49. doi: 10.1093/pch/pxab062. PMID: 35273670; PMCID: PMC8900689.

67. Islam T, Braymiller J, Eckel SP, Liu F, Tackett AP, Rebuli ME, et al. Barrington-Trimis J, McConnell R. Secondhand nicotine vaping at home and respiratory symptoms in young adults. Thorax. 2022 Jul;77(7):663-668. doi: 10.1136/thoraxjnl-2021-217041. Epub 2022 Jan 10. PMID: 35013000; PMCID: PMC9203939.

68. Gorfinkel L, Hasin D, Miech R, Keyes KM. The Link Between Depressive Symptoms and Vaping Nicotine in U.S. Adolescents, 2017-2019. J Adolesc Health. 2022 Jan;70(1):133-139. doi: 10.1016/j.jadohealth.2021.07.003. Epub 2021 Aug 9. PMID: 34384705.

Parecer USP - OS 02/2022- PARTE I GGTAB (Impactos à saúde) (2782261) SEI 25351.911221/2019-74 / pg. 3903

69. El-Shahawy O, Labib K, Stevens E, Kahn LG, Anwar W, Oncken C, et al. Exclusive and Dual Cigarette and Hookah Smoking Is Associated with Adverse Perinatal Outcomes among Pregnant Women in Cairo, Egypt. Int J Environ Res Public Health. 2021 Dec 9;18(24):12974. doi: 10.3390/ijerph182412974. PMID: 34948585; PMCID: PMC8701206.

70. McBride M, Haile ZT. Association Between Electronic Nicotine Delivery Systems Use and Breastfeeding Duration. Breastfeed Med. 2021 Nov;16(11):886-893. doi: 10.1089/bfm.2021.0132. Epub 2021 Jul 22. PMID: 34297610.

71. Ashraf O, Nasrullah A, Karna R, Alhajhusain A. Vaping associated spontaneous pneumothorax - A case series of an enigmatic entity! Respir Med Case Rep. 2021 Oct 23;34:101535. doi: 10.1016/j.rmcr.2021.101535. PMID: 34745871; PMCID: PMC8551642.

72. DeVito EE, Fagle T, Allen AM, Pang RD, Petersen N, Smith PH, et al. Electronic Nicotine Delivery Systems (ENDS) Use and Pregnancy II: Perinatal Outcomes Following ENDS Use During Pregnancy. Curr Addict Rep. 2021 Sep;8(3):366-379. doi: 10.1007/s40429-021-00381-9. Epub 2021 Jul 21. PMID: 35368552; PMCID: PMC8974704.

73. Cherian C, Buta E, Simon P, Gueorguieva R, Krishnan-Sarin S. Association of Vaping and Respiratory Health among Youth in the Population Assessment of Tobacco and Health (PATH) Study Wave 3. Int J Environ Res Public Health. 2021 Aug 3;18(15):8208. doi: 10.3390/ijerph18158208. PMID: 34360499; PMCID: PMC8346152.

74. Regan AK, Bombard JM, O'Hegarty MM, Smith RA, Tong VT. Adverse Birth Outcomes Associated With Prepregnancy and Prenatal Electronic Cigarette Use. Obstet Gynecol. 2021 Jul 1;138(1):85-94. doi: 10.1097/AOG.0000000000004432. PMID: 34259468.

Parecer USP - OS 02/2022- PARTE I GGTAB (Impactos à saúde) (2782261) SEI 25351.911221/2019-74 / pg. 3904

75. Regan AK, Pereira G. Patterns of combustible and electronic cigarette use during pregnancy and associated pregnancy outcomes. Sci Rep. 2021 Jun 29;11(1):13508. doi: 10.1038/s41598-021-92930-5. PMID: 34188127; PMCID: PMC8241992.

76. Benyo SE, Bruinsma TJ, Drda E, Brady-Olympia J, Hicks SD, Boehmer S, et al. Risk Factors and Medical Symptoms Associated With Electronic Vapor Product Use Among Adolescents and Young Adults. Clin Pediatr (Phila). 2021 Jun;60(6-7):279-289. doi: 10.1177/00099228211009681. Epub 2021 Apr 24. PMID: 33896217.

77. Hawkins SS, Wylie BJ, Hacker MR. Associations between electronic nicotine delivery systems and birth outcomes. J Matern Fetal Neonatal Med. 2022 Dec;35(25):6868-6875. doi: 10.1080/14767058.2021.1929156. Epub 2021 May 24. PMID: 34030564.

78. Simpson KA, Kechter A, Schiff SJ, Braymiller JL, Yamaguchi N, Ceasar RC, et al. Characterizing symptoms of e-cigarette dependence: a qualitative study of young adults. BMC Public Health. 2021 May 20;21(1):959. doi: 10.1186/s12889-021-10945-z. PMID: 34016066; PMCID: PMC8138971.

79. Xu G, Snetselaar LG, Strathearn L, Ryckman K, Nothwehr F, Torner J.Association of Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder With E-Cigarette Use. Am J Prev Med. 2021 Apr;60(4):488-496. doi: 10.1016/j.amepre.2020.11.010. PMID: 33745521.

80. Khan A, Parlette K, Kuntz HM. E-cigarettes and Vaping, Product-use Associated Lung Injury: A Case Series of Adolescents. Clin Pract Cases Emerg Med. 2021 Feb;5(1):11-16. doi: 10.5811/cpcem.2020.10.48707. PMID: 33560943; PMCID: PMC7872611.

81. Harlow AF, Hatch EE, Wesselink AK, Rothman KJ, Wise LA. Electronic Cigarettes and Fecundability: Results From a Prospective Preconception Cohort Study. Am J Epidemiol. 2021 Feb 1;190(3):353-361. doi: 10.1093/aje/kwaa067.

Parecer USP - OS 02/2022- PARTE I GGTAB (Impactos à saúde) (2782261) SEI 25351.911221/2019-74 / pg. 3905

PMID: 32378702; PMCID: PMC8086241.

82. Reddy A, Jenssen BP, Chidambaram A, Yehya N, Lindell RB. Characterizing e-cigarette vaping-associated lung injury in the pediatric intensive care unit. Pediatr Pulmonol. 2021 Jan;56(1):162-170. doi: 10.1002/ppul.25086. Epub 2020 Oct 7. PMID: 32970368; PMCID: PMC8008480.

83. Froggatt S, Reissland N, Covey J. The effects of prenatal cigarette and e-cigarette exposure on infant neurobehaviour: A comparison to a control group. EClinicalMedicine. 2020 Oct 15;28:100602. doi: 10.1016/j.eclinm.2020.100602. PMID: 33294816; PMCID: PMC7700948.

84. Mozun R, Ardura-Garcia C, de Jong CCM, Goutaki M, Usemann J, Singer F, et al. Cigarette, shisha, and electronic smoking and respiratory symptoms in Swiss children: The LUIS study. Pediatr Pulmonol. 2020 Oct;55(10):2806-2815. doi: 10.1002/ppul.24985. Epub 2020 Aug 4. PMID: 32716136.

85. Kim S, Oancea SC. Electronic cigarettes may not be a "safer alternative" of conventional cigarettes during pregnancy: evidence from the nationally representative PRAMS data. BMC Pregnancy Childbirth. 2020 Sep 23;20(1):557. doi: 10.1186/s12884-020-03247-6. PMID: 32967660; PMCID: PMC7510270.

86. Alqahtani MM, Pavela G, Lein DH Jr, Vilcassim R, Hendricks PS. The Influence of Mental Health and Respiratory Symptoms on the Association Between Chronic Lung Disease and E-Cigarette Use in Adults in the United States. Respir Care. 2022 Jul;67(7):814-822. doi: 10.4187/respcare.09579. Epub 2022 Apr 19. PMID: 35440495.

87. Antwi GO, Rhodes DL. Association between E-cigarette use and chronic obstructive pulmonary disease in non-asthmatic adults in the USA. J Public Health (Oxf). 2022 Mar 7;44(1):158-164. doi: 10.1093/pubmed/fdaa229. PMID: 33348361.

Parecer USP - OS 02/2022- PARTE I GGTAB (Impactos à saúde) (2782261) SEI 25351.911221/2019-74 / pg. 3906

88. El-Shahawy O, Shah T, Obisesan OH, Durr M, Stokes AC, Uddin I, et al. Association of E-Cigarettes With Erectile Dysfunction: The Population Assessment of Tobacco and Health Study. Am J Prev Med. 2022 Jan;62(1):26-38. doi: 10.1016/j.amepre.2021.08.004. Epub 2021 Nov 30. PMID: 34922653.

89. Entwistle MR, Valle K, Schweizer D, Cisneros R. Electronic cigarette (e-cigarette) use and frequency of asthma symptoms in adult asthmatics in California. J Asthma. 2021 Nov;58(11):1460-1466. Doi 10.1080/02770903.2020.1805751. Epub 2020 Aug 28. PMID: 32746661.

90. Joshi D, Duong M, Kirkland S, Raina P. Impact of electronic cigarette ever use on lung function in adults aged 45-85: a cross-sectional analysis from the Canadian Longitudinal Study on Aging. BMJ Open. 2021 Oct 27;11(10):e051519. doi: 10.1136/bmjopen-2021-051519. PMID: 34706955; PMCID: PMC8552144.

91. Bircan E, Bezirhan U, Porter A, Fagan P, Orloff MS. Electronic cigarette use and its association with asthma, chronic obstructive pulmonary disease (COPD) and asthma-COPD overlap syndrome among never cigarette smokers. Tob Induc Dis. 2021 Oct 21;19:75. doi: 10.18332/tid/142579. Erratum in: Tob Induc Dis. 2021 Oct 21;19:74. PMID: 34720794; PMCID: PMC8530195.

92. Bricknell RAT, Ducaud C, Figueroa A, Schwarzman LS, Rodriguez P, Castro G, et al. An association between electronic nicotine delivery systems use and a history of stroke using the 2016 behavioral risk factor surveillance system. Medicine (Baltimore). 2021 Sep 10;100(36):e27180. doi: 10.1097/MD.0000000000027180. PMID: 34516517; PMCID: PMC8428735.

93. Kim T, Kang J. Association between dual use of e-cigarette and cigarette and chronic obstructive pulmonary disease: an analysis of a nationwide representative sample from 2013 to 2018. BMC Pulm Med. 2021 Jul 13;21(1):231. doi: 10.1186/s12890-021-01590-8. PMID: 34256746; PMCID: PMC8278700.

94. Bircan E, Bezirhan U, Porter A, Fagan P, Orloff MS. Electronic cigarette use

Parecer USP - OS 02/2022- PARTE I GGTAB (Impactos à saúde) (2782261) SEI 25351.911221/2019-74 / pg. 3907

and its association with asthma, chronic obstructive pulmonary disease (COPD) and asthma-COPD overlap syndrome among never cigarette smokers. Tob Induc Dis. 2021 Apr 7;19:23. doi: 10.18332/tid/132833. PMID: 33841062; PMCID: PMC8025916.

95. Hernandez ML, Burbank AJ, Alexis NE, Rebuli ME, Hickman ED, Jaspers I, et al. Electronic Cigarettes and Their Impact on Allergic Respiratory Diseases: A Work Group Report of the AAAAI Environmental Exposures and Respiratory Health Committee. J Allergy Clin Immunol Pract. 2021 Mar;9(3):1142-1151. doi: 10.1016/j.jaip.2020.12.065. Epub 2021 Feb 2. PMID: 33547027; PMCID: PMC8232370.

96. Rosenkilde Laursen K, Bønløkke JH, Bendstrup E, Bilde M, Glasius M, Heitmann Gutzke V, et al. An RCT of acute health effects in COPD-patients after passive vape exposure fro e-cigarettes. Eur Clin Respir J. 2020 Dec 24;8(1):1861580. doi: 10.1080/20018525.2020.1861580. PMID: 33456728; PMCID: PMC7781946.

97. Li D, Xie Z. Cross-Sectional Association of Lifetime Electronic Cigarette Use with Wheezing and Related Respiratory Symptoms in U.S. Adults. Nicotine Tob Res. 2020 Dec 15;22(Suppl 1):S85-S92. doi: 10.1093/ntr/ntaa195. PMID: 33320248; PMCID: PMC7737481.

98. Kechter A, Cho J, Miech RA, Barrington-Trimis JL, Leventhal AM. Nicotine dependence symptoms in U.S. youth who use JUUL E-cigarettes. Drug Alcohol Depend. 2021 Oct 1;227:108941. doi: 10.1016/j.drugalcdep.2021.108941. Epub 2021 Aug 4. PMID: 34416679; PMCID: PMC8464491.

99. Peterson ML, Clark CT, Lynch CJ, Cooper JT, Gelfman N, Blumenstein J, et al. Preliminary assessment of the subjective effects of electronic-cigarettes in young-adult low-dose electronic-cigarette users: Effects of nicotine dose and e-liquid flavor. J Am Coll Health. 2021 Jul 20:1-10. doi: 10.1080/07448481.2021.1950162. Epub ahead of print. PMID: 34283707.

Parecer USP - OS 02/2022- PARTE I GGTAB (Impactos à saúde) (2782261) SEI 25351.911221/2019-74 / pg. 3908

100. Duan Z, Wang Y, Spears CA, Self-Brown SR, Weaver SR, Zheng P, et al. Role of Mental Health in the Association Between E-Cigarettes and Cannabis Use. Am J Prev Med. 2022 Mar;62(3):307-316. doi: 10.1016/j.amepre.2021.09.012. Epub 2021 Dec 20. PMID: 34949509; PMCID: PMC8863617.

101. Chaffee BW, Halpern-Felsher B, Cheng J. E-cigarette, cannabis and combustible tobacco use: associations with xerostomia among California adolescents. Community Dent Oral Epidemiol. 2021 Dec 20:10.1111/cdoe.12721. doi: 10.1111/cdoe.12721. Epub ahead of print. PMID: 34927762; PMCID: PMC9207149.

102. Trivers KF, Watson CV, Neff LJ, Jones CM, Hacker K. Tetrahydrocannabinol (THC)-containing e-cigarette, or vaping, product use behaviors among adults after the onset of the 2019 outbreak of e-cigarette, or vaping, product use-associated lung injury (EVALI). Addict Behav. 2021 Oct;121:106990. doi: 10.1016/j.addbeh.2021.106990. Epub 2021 May 14. PMID: 34087764; PMCID: PMC8764700.

103. Ciolino LA, Ranieri TL, Brueggemeyer JL, Taylor AM, Mohrhaus AS. EVALI Vaping Liquids Part 1: GC-MS Cannabinoids Profiles and Identification of Unnatural THC Isomers. Front Chem. 2021 Sep 14;9:746479. doi: 10.3389/fchem.2021.746479. PMID: 34631667; PMCID: PMC8499677.

104. Molino AR, Jerry-Fluker J, Atkinson MA, Furth SL, Warady BA, Ng DK. The association of alcohol, cigarette, e-cigarette, and marijuana use with disease severity in adolescents and young adults with pediatric chronic kidney disease. Pediatr Nephrol. 2021 Aug;36(8):2493-2497. doi: 10.1007/s00467-021-05044-5. Epub 2021 Apr 29. Erratum in: Pediatr Nephrol. 2021 May 31;: PMID: 33914145; PMCID: PMC8938986.

105. Boyd CJ, McCabe SE, Evans-Polce RJ, Veliz PT. Cannabis, Vaping, and Respiratory Symptoms in a Probability Sample of U.S. Youth. J Adolesc Health.

Parecer USP - OS 02/2022- PARTE I GGTAB (Impactos à saúde) (2782261) SEI 25351.911221/2019-74 / pg. 3909

2021 Jul;69(1):149-152. doi: 10.1016/j.jadohealth.2021.01.019. Epub 2021 Mar 3. PMID: 33676824; PMCID: PMC8238794.

106. Friedman AS. Association of vaping-related lung injuries with rates of e-cigarette and cannabis use across US states. Addiction. 2021 Mar;116(3):651-657. doi: 10.1111/add.15235. Epub 2020 Sep 28. PMID: 32840932; PMCID: PMC7878297.

107. Arons MM, Barnes SR, Cheng R, Whittle K, Elsholz C, Bui D, et al. Examining the temporality of vitamin E acetate in illicit THC-containing e-cigarette, or vaping, products from a public health and law enforcement response to EVALI - Utah, 2018-2020. Int J Drug Policy. 2021 Feb;88:103026. doi: 10.1016/j.drugpo.2020.103026. Epub 2020 Nov 24. PMID: 33246266.

108. Smith DM, Goniewicz ML. E-cigarette or vaping product use-associated lung injury and state-level cannabis policies. J Cannabis Res. 2020 Dec 31;2(1):45. doi: 10.1186/s42238-020-00053-x. PMID: 33526122; PMCID: PMC7819308.

109. Xie Z, Li D. Cross-Sectional Association Between Lifetime Use of Electronic Cigarettes With or Without Marijuana and Self-Reported Past 12-Month Respiratory Symptoms as well as Lifetime Respiratory Diseases in U.S. Adults. Nicotine Tob Res. 2020 Dec 15;22(Suppl 1):S70-S75. doi: 10.1093/ntr/ntaa194. PMID: 33320251; PMCID: PMC7737477.

110. Braymiller JL, Barrington-Trimis JL, Leventhal AM, Islam T, Kechter A, Krueger EA, et al. Assessment of Nicotine and Cannabis Vaping and Respiratory Symptoms in Young Adults. JAMA Netw Open. 2020 Dec 1;3(12):e2030189. doi: 10.1001/jamanetworkopen.2020.30189. PMID: 33351085; PMCID: PMC7756238.

111. Hart JL, Payne TJ, Groom A, Tran H, Walker KL, Kesh A, et al. Association between electronic nicotine delivery systems (ENDS) device and E-liquid alterations and flavor use with clinical and EVALI-like symptoms. Prev Med Rep.

Parecer USP - OS 02/2022- PARTE I GGTAB (Impactos à saúde) (2782261) SEI 25351.911221/2019-74 / pg. 3910

2021 Oct 26;24:101619. doi: 10.1016/j.pmedr.2021.101619. PMID: 34976675; PMCID: PMC8683991.

Parecer USP - OS 02/2022- PARTE I GGTAB (Impactos à saúde) (2782261) SEI 25351.911221/2019-74 / pg. 3911

2022

Dispositivos Eletrônicos para Fumar - Segurança

OS 02/2022 – PARTE 2 – GGTAB SEGURANÇA

ATUALIZA OS 004/2020

Prof. Wanderley Bernardo INOVA-HC-FMUSP

ÍNDICE

TÓPICO	PÁGINA
INTRODUÇÃO	01 a 05
OBJETIVO	05 a 06
MÉTODO	06 a 09
RESULTADOS	10
RESULTADOS POR QUESTÃO PROBLEMA	10
QUESTÃO 1	10 a 12
QUESTÃO 2	12 a 20
QUESTÃO 3	20 a 22
QUESTÃO 4	23 a 29
QUESTÃO 5	29 a 32
SÍNTESE DA EVIDÊNCIA	32 a 33
REFERÊNCIAS	33 a 37

Parecer USP - OS 02/2022 - PARTE I GGTAB (Segurança) (2782267) SEI 25351.911221/2019-74 / pg. 3913

INTRODUÇÃO

Os dois principais acidentes relacionados ao uso de DEFs são aqueles relacionados ao trauma (explosões e incêndios) e ao envenenamento.

A combinação de um cigarro eletrônico e uma bateria de íon de lítio é um perigo novo e único. Não há analogia entre os produtos de consumo com o risco de um ferimento grave e agudo apresentado por um cigarro eletrônico. Incêndios ou explosões causados pelas baterias usadas no cigarro eletrônico são incomuns; no entanto, as consequências podem ser devastadoras e alterar a vida das vítimas. É provável que o número de incidentes e ferimentos continue a aumentar. Visto que a geração atual de baterias de íon-lítio é a causa raiz desses incidentes, é claro que essas baterias não são uma fonte segura de energia para esses dispositivos. Entre janeiro de 2009 e 31 de dezembro de 2016, 195 incidentes separados de explosão e incêndio envolvendo um cigarro eletrônico foram relatados pela mídia dos EUA. Esses incidentes resultaram em 133 feridos agudos. Destas lesões, 38 (29 por cento) foram graves. Até o momento, não houve mortes nos Estados Unidos causadas por dispositivos eletrônicos, incêndios ou explosões de cigarros. Cento e vinte e um (62 por cento) dos incidentes de explosão e incêndio envolvendo um cigarro eletrônico ou sua bateria ocorreu quando o dispositivo estava no bolso ou ativamente em uso. A forma e a construção dos cigarros eletrônicos podem torná-los (mais provavelmente do que outros produtos com baterias de íon-lítio) que se comportem como "foguetes em chamas" quando uma bateria falha. As baterias de íon-lítio devem ser carregadas de acordo com as instruções do fabricante [10].

O uso de cigarros eletrônicos, também conhecido como vaping, continua a aumentar entre os adolescentes. Embora seja ilegal para pessoas menores de 21 anos comprar cigarros eletrônicos e produtos de vaporização, a conformidade e a aplicação das leis de idade mínima legal são imperfeitas, por exemplo, em lojas de varejo. The Food and Drug Administration (FDA) exige que os varejistas verifiquem por meio de identificação fotográfica qualquer pessoa se tem pelo menos 18 anos antes de poderem comprar qualquer tabaco, incluindo e-cigarros. Vendedores, no entanto, não seguiram esse requisito de maneira uniforme. Por

Parecer USP - OS 02/2022 - PARTE I GGTAB (Segurança) (2782267) SEI 25351.911221/2019-74 / pg. 3914

exemplo, em um estudo em que jovens de 18 e 19 anos foram instruídos a tentarem secretamente comprar tabaco ou cigarros eletrônicos, 49,8% das lojas de varejo observadas não conseguiram verificar a identificação, e 44,7% das lojas de varejo observadas finalmente concluíram a transação de compra sem identificação. A atenção tem sido direcionada principalmente para os potenciais efeitos de vaporização na saúde a longo prazo; no entanto, existe outra questão de saúde pública ambiental e ocupacional relativa ao perigo de segurança associado ao uso desses produtos, ou seja, incêndios e explosões. Esses eventos têm o potencial de serem perigosos e os riscos de segurança e saúde podem ser exacerbados em ambientes escolares, onde o produto de cigarro eletrônico tem o uso não permitido, provavelmente feito sob ocultação para evitar detecção. O risco de incêndio e explosão surge de dispositivos com baterias de lítio de um evento conhecido como fuga térmica. Pode ocorrer fuga térmica devido a falhas de design, materiais de baixa qualidade e uso, levando ao superaquecimento da bateria. Como resultado, existem fontes de dados emergentes sobre lesões e danos materiais resultantes de incêndios no dispositivo e explosões. Por exemplo, vários relatórios citaram, coletivamente, várias centenas de incidentes envolvendo adolescentes. Um estudo incluído relatou eventos de cigarro eletrônico de um sistema de vigilância online de lesões entre 2015 a 2017, que estimou um total de 2.035 (1107-2964) incidentes relacionados a explosões de cigarros eletrônicos e queimaduras apresentados em salas de emergência. Lesões resultantes da explosão do dispositivo ou consequentes ao fogo podem variar de ferimentos leves até a morte. Apesar do aumento dos dados sobre lesões causadas por explosões de E-cigarette, ainda falta cobertura da mídia e uma lacuna de conhecimento associada aos perigos que esses dispositivos apresentam em relação à segurança contra incêndio e a vida. Etiquetas de advertência relacionadas à segurança da bateria e ao risco de incêndios e explosões em produtos vaporizados continuam a ser insuficientes. Conforme observado em um estudo, dos 24 mais vendidos dispositivos vendidos, apenas dez continham uma etiqueta de advertência sobre baterias, com apenas uma delas do lado de fora do pacote. A exclusão de um exterior visível de etiqueta de advertência coloca mais responsabilidade sobre o consumidor para buscar essas informações, mesmo se incluídas em bulas ou então online. Dados os riscos de incêndios e acredita-se que as explosões

Parecer USP - OS 02/2022 - PARTE I GGTAB (Segurança) (2782267) SEI 25351.911221/2019-74 / pg. 3915

venham das baterias dentro dos dispositivos, avisos adequados devem ser proeminentemente exibidos para fornecer as informações necessárias para a proteção do consumidor; no entanto, não há atualmente nenhuma exigência para etiquetas de advertência da bateria. Ocorrências de incêndio e explosão levaram o FDA a lançar um infográfico com cinco dicas para prevenir explosões de baterias: consideração dos recursos de segurança, prevenção de objetos de metal do contato das baterias, utilizando o carregador fornecido, monitoramento de carregamento e substituição de baterias quando necessário. Além disso, o FDA agora está solicitando o envio de falhas do dispositivo por meio de seu relatório genérico online, como ferramenta baseada em segurança para fins de rastreamento. O objetivo de relatórios e rastreamento de falhas do dispositivo é para ajudar a garantir a segurança desses produtos cada vez mais usados por americanos. Embora os efeitos da vaporização na saúde a longo prazo sejam amplamente desconhecidos, há evidências emergentes de efeitos agudos à saúde, como “lesão pulmonar associada ao vapor” (VAPI) e mortes ligadas ao VAPI [(9)].

Além disso, os líquidos nos cigarros eletrônicos e nas embalagens usado para recarregá-los pode causar envenenamento por nicotina. Consequências da intoxicação por nicotina no E-líquido incluem náuseas, vômitos, dores de cabeça, tonturas e diarreia em baixas doses; convulsões; taquicardia; dor abdominal; confusão; e até a morte. A quantidade de nicotina necessária para causar a morte em humanos é incerta e, de acordo com uma reavaliação, pode ser maior do que se pensava anteriormente (Mayer 2014). A quantidade total de nicotina em líquidos de recarga varia e pode ser tão alta quanto 1.000 mg / 10 ml em frascos “faça-você-mesmo”, que pode ser letal se consumido. O aumento de intoxicações motivou a promulgação de Lei de Prevenção do Envenenamento por Nicotina Infantil (2016), que exige qualquer recipiente de líquido contendo nicotina vendida, fabricada, distribuída ou importada para os Estados Unidos seja colocado em embalagem especial que seja difícil de abrir por crianças com menos de 5 anos de idade. Embora os rótulos possam indicar as concentrações de nicotina, tais rótulos podem ser incompletos, confusos ou imprecisos, e algumas garrafas não são rotuladas. Mais preocupantes, algumas garrafas de recarga de cigarro eletrônico de líquidos rotulados como "sem nicotina" foram

Parecer USP - OS 02/2022 - PARTE I GGTAB (Segurança) (2782267) SEI 25351.911221/2019-74 / pg. 3916

identificados como contendo quantidades significativas dessa substância (por exemplo, 25,6 mg / ml). Independentemente disso, muitos usuários de cigarros eletrônicos podem não estar ciente dos efeitos tóxicos da nicotina e pode não saber que os líquidos de recarga devem ser mantidos longe de crianças e filhos. Esses líquidos costumam ser vendidos em garrafas coloridas com sabores que são atraentes para as crianças. Os líquidos geralmente vêm em pequenos frascos conta-gotas que podem ser confundidos com garrafas contendo corante alimentar ou colírio. Finalmente, muitos líquidos de recarga são feitos em lojas locais de "vaporizador", que só recentemente estão sob a regulamentação, pois não tem treinamento uniforme para processo para misturadores, falta de padrões e proteções, e concentrações desconhecidas de nicotina. O rápido crescimento da popularidade dos cigarros eletrônicos e a facilidade com que os líquidos de recarga podem ser comprados tem tornado os cigarros eletrônicos um item cada vez mais comum em muitas famílias, elevando assim a possibilidade de acidentes de envenenamento por nicotina. Casos de relatos de casos relacionados, muitas vezes envolvendo crianças ou bebês, estão aumentando. A exposição não intencional à nicotina pode ocorrer através da ingestão, absorção através da pele, inalação ou derramamento de líquidos de recarga nos olhos. Cinquenta e um por cento das chamadas para centros de controle de veneno em relação à exposição a cigarros eletrônicos envolveu crianças de 5 anos de idade ou menos [(2)].

OBJETIVO

Este produto (OS 02/2022 – GGTAB – Parte 2 – Segurança – Atualiza OS 004/2020 – GGTAB) tem como objetivo principal responder às seguintes dúvidas (5 questões problema):

1. Os Dispositivos Eletrônicos para Fumar – DEF (incluindo o próprio equipamento, refis e demais componentes), são sistemas seguros, do ponto de vista da operação e do manuseio do produto?

2. Existem relatos/registros de acidentes atribuídos aos DEFs? Em caso positivo, quais tipos de relatos são encontrados? São encontrados relatos de acidentes fatais ou com sequelas graves? Caso tenham ocorrido, em quais países

Parecer USP - OS 02/2022 - PARTE I GGTAB (Segurança) (2782267) SEI 25351.911221/2019-74 / pg. 3917

aconteceram e qual foi a incidência destes acidentes ao longo dos anos? Há informações de quais os aspectos dos produtos que causaram os acidentes?

3. Qual o público mais exposto a estes acidentes?

4. Há requisitos de segurança exigidos para estes produtos? Quais são? Como as empresas poderiam comprová-los tecnicamente?

5. Havendo estes requisitos mínimos de segurança, os dispositivos eletrônicos para fumar, existentes nos mercados internacionais, cumprem com estes?

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 nas diferentes populações.

Critérios de elegibilidade dos estudos selecionados

Os critérios de elegibilidade para este produto (OS 02/2022 – GGTAB – Parte 2 – Segurança – Atualiza OS 004/2020 – GGTAB) foram:

- Pacientes (crianças, adolescentes, jovens, jovens adultos, adultos, gestantes) expostos ou em uso de dispositivos de fumar;
- As intervenções de “heat-not-burn” apesar de incluídas nos DEFs não serão avaliadas com profundidade e totalidade, devendo sê-lo em outra avaliação específica e dedicada ao tema;
- 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.

Parecer USP - OS 02/2022 - PARTE I GGTAB (Segurança) (2782267) SEI 25351.911221/2019-74 / pg. 3918

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)[6], Centers for Disease Control and Prevention (CDC)[7], World Health Organization (WHO)[8], European Medicine Agency (EMEA)[9], Public Health Agency of Canada (Canada.ca)[10], Australian Government Departament of Health[11], Public Health England[12], National Health System (NHS)[13]].

Estratégias de busca utilizadas (por fontes de informação acessadas)

Medline
((Smoking Devices OR Smoking Device) OR (Electronic Nicotine Delivery Systems OR (Electronic Cigarettes OR Electronic Cigarette OR E-Cigarettes OR E Cigarettes OR E-Cigarette OR E Cigarette OR E Cig OR E-Cigs OR E Cigs OR E-Cig) OR (Vaping OR Vape OR Vapes))

Embase
(Electronic Cigarettes OR Electronic Cigarette OR E-Cigarettes OR E Cigarettes OR E-Cigarette OR E Cigarette OR E Cig OR E-Cigs OR E Cigs OR E-Cig)

Lilacs, Central Cochrane e Busca cinzenta
(Electronic Cigarettes OR Electronic Cigarette)

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 de dispositivos eletrônicos para fumar.

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

Parecer USP - OS 02/2022 - PARTE I GGTAB (Segurança) (2782267) SEI 25351.911221/2019-74 / pg. 3919

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. 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);
- As intervenções de “heat-not-burn” apesar de recuperadas nas estratégias de busca utilizadas para os DEFs, não serão incluídas e avaliadas com profundidade e totalidade neste produto, devendo sê-lo em outra avaliação e produto específicos e dedicados ao tema.

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;

Parecer USP - OS 02/2022 - PARTE I GGTAB (Segurança) (2782267) SEI 25351.911221/2019-74 / pg. 3920

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 [14];
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[15] e Joanna Briggs [16], 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 [17] 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.

Parecer USP - OS 02/2022 - PARTE I GGTAB (Segurança) (2782267) SEI 25351.911221/2019-74 / pg. 3921

RESULTADOS

Foram recuperados nas bases de informação científica virtuais um total de **21.551**, sendo na base Medline 20.691 publicações, na Embase 251, na Lilacs 39 e na Central Cochrane 570. Após avaliação inicial pelo título foram selecionados **5.261** trabalhos. Destes e nas buscas manual e cinzenta foram incluídos para sustentar esta avaliação (OS 02/2022 – GGTAB – Parte 2 – Segurança – Atualiza OS 004/2020 – GGTAB) **17 trabalhos**[1,2,15-29], sendo 4 na atualização. Os estudos recuperados, selecionados, incluídos e excluídos (com motivos) no processo de atualização estão dispostos na Tabela 1/OS 02/2022 – Partes 1/2 (atualização OS 03/04/2020). O processo de recuperação, seleção, inclusão e exclusão está ilustrado no diagrama de fluxo (Figura 1/ OS 02/2022 – Parte 2 (atualização OS 04/2020)). Os motivos de exclusão da OS 04/2020 foram explicitados em tabelas previamente enviadas junto ao documento original.

RESULTADOS POR QUESTÃO PROBLEMA

Para sustentar estes resultados foram incluídos 17 estudos[1,2,15-29] avaliando pacientes em uso de dispositivos eletrônicos para fumar, em relação ao aspecto: segurança. Sendo incluídos por questão nesta atualização: questão 2: 3 artigos; e questão 4: 1 artigo.

Questão 1

Os Dispositivos Eletrônicos para Fumar – DEF (incluindo o próprio equipamento, refis e demais componentes), são sistemas seguros, do ponto de vista da operação e do manuseio do produto?

Foram testados 42 modelos de refis de E-líquido de 14 marcas, concluindo que sua toxicidade aguda oral parecia ser uma preocupação menor, com base em um cenário de ingestão. Isso sem considerar a toxicidade da nicotina. No entanto, além dos riscos de exposição passiva ao vapor, existem perigos não desprezíveis de envenenamento para crianças e adolescentes por meio da ingestão acidental ou voluntária de E-líquidos contendo sabores apetitosos, nicotina e/ou drogas psicoativas. Além disso, essas substâncias vão diretamente

Parecer USP - OS 02/2022 - PARTE I GGTAB (Segurança) (2782267) SEI 25351.911221/2019-74 / pg. 3922

para a circulação geral pela via inalatória e devem induzir uma maior toxicidade sistêmica por terem contornado o metabolismo hepático de primeira passagem. Finalmente, algumas dessas substâncias também são tóxicas em contato com a pele. Entre 2010 e 2014, os centros de envenenamento dos EUA registraram 2.405 ligações para exposição ao cigarro eletrônico, a maioria (51,1%) envolvendo bebês e crianças pequenas (0–5 anos). A maioria das exposições ao E-cig foram relatadas como inalações, exposições dos olhos e da pele, e houve menos ingestões relatadas [15].

A maioria das informações sobre o mau funcionamento de cigarros eletrônicos e lesões vêm de relatos de casos, séries de casos e revisões retrospectivas de relatórios de centros de incêndio. Embora esses eventos sejam infrequentes e a verdadeira taxa não seja conhecida, quando ocorrem, têm potencial para causar grandes danos. Graves queimaduras causadas pela explosão de baterias de cigarros eletrônicos foram relatadas. 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. A análise de relatos de casos publicados, como relatos de caso individuais ou série de casos documentando queimaduras em face, tórax, abdômen, genitália e coxa, e com queimaduras na área da coxa relatadas com mais frequência. A maioria dos casos de queimaduras nas coxas são provenientes de dispositivos armazenados nos bolsos das calças. Algumas explosões são documentadas quando o dispositivo poderia ter entrado em contato com metais, como moedas e chaves, no bolso. Também houve relatos de ferimentos causados por projéteis após uma explosão de E-cigarro, como trauma facial, ou trauma oral e avulsão dentária, ou de graves lesões corneanas pela explosão durante o uso do dispositivo. Vários grupos publicaram resumos de explosões relatadas causando danos, com base em relatórios de hospitais gerais ou de centros de tratamento de queimaduras, onde a maioria dos pacientes eram homens, e a maioria das lesões resultou da explosão do cigarro eletrônico em um bolso, sendo a coxa e as áreas genitais as mais comumente afetadas. O mau funcionamento da bateria de lítio nos cigarros eletrônicos foi responsabilizado para muitas dessas lesões, mas pode haver

Parecer USP - OS 02/2022 - PARTE I GGTAB (Segurança) (2782267) SEI 25351.911221/2019-74 / pg. 3923

também superaquecimento da bobina do E-cigarro, na ausência do dispositivo incendiar ou explodir [16].

A ingestão de soluções de cigarro eletrônico contendo nicotina pode resultar em efeitos graves para a saúde, incluindo morte, devido à toxicidade da nicotina. Muitas soluções de E-cigarro disponíveis comercialmente contêm altas concentrações de nicotina. Identificou-se casos de intoxicações por exposição a E-líquido via oral ou dérmica. Alguns desses incidentes são relatados como intencionais (às vezes associado a uma nota de suicídio), e outros como não intencionais. Fatalidades foram relatadas e consequências dos casos não fatais incluem vômitos, acidose láctica e outros desfechos. Vários desses casos não intencionais envolveram crianças que aparentemente acessaram frascos de E-líquido em família. Outras evidências das consequências da ingestão de E-líquido são encontradas em relatórios de centros de controle de envenenamento e de outros sistemas de vigilância passiva, por exemplo, receberam relatos de ingestão por crianças em idade de 5 ou menos, ou casos de exposição ao E-líquido foram relatados dos quais 28% eram em crianças menores de 2 anos de idade. Exposições a cigarro eletrônico também foram mais prováveis de resultar em uma admissão de cuidados de saúde e um resultado mais grave do que uma exposição relacionada aos cigarros. Todos esses fatos permitiram algumas conclusões [16]:

- Há evidências conclusivas de que os dispositivos de cigarro eletrônico podem explodir e causar queimaduras e lesões por projéteis. Esse risco é significativamente maior quando as baterias são de má qualidade, armazenadas de forma inadequada, ou modificadas pelos usuários;
- Há evidências conclusivas de que a exposição intencional ou acidental a E-líquidos (por ingesta, contato com os olhos ou pele) pode resultar em efeitos adversos à saúde, incluindo, mas não se limitando a convulsões, lesão cerebral anóxica, vômitos e acidose láctica;
- Há evidências conclusivas de que beber ou injetar líquidos intencionalmente ou não intencionalmente pode ser fatal.

Parecer USP - OS 02/2022 - PARTE I GGTAB (Segurança) (2782267) SEI 25351.911221/2019-74 / pg. 3924

Questão 2

Existem relatos/registros de acidentes atribuídos aos DEFs? Em caso positivo, quais tipos de relatos são encontrados? São encontrados relatos de acidentes fatais ou com sequelas graves? Caso tenham ocorrido, em quais países aconteceram e qual foi a incidência destes acidentes ao longo dos anos? Há informações de quais os aspectos dos produtos que causaram os acidentes?

Cigarros eletrônicos (e-cigarros) tornaram-se disponíveis nos Estados Unidos. em 2007. Esses produtos são cada vez mais populares à medida que são percebidos como mais saudáveis do que os cigarros tradicionais. Esses dispositivos não são regulamentados pelo FDA e relatórios de incêndios estão se tornando mais frequentes. A maioria destes incêndios ocorrem devido ao superaquecimento das baterias de lítio. A bateria de íon de lítio é composta de um invólucro de metal cilíndrico hermeticamente fechado preenchido com uma solução líquida inflamável contendo eletrólitos a partir de solvente orgânico e sais de lítio dissolvidos. A explosão ocorre quando a solução de eletrólito na bateria é aquecida até seu ponto de ebulição, o que interrompe o selo da bateria. A solução eletrolítica dentro da bateria é inflamada, o que resulta em uma rápida combustão dos gases em expansão, produzindo uma explosão. Embora vários pacientes nos Estados Unidos estão sendo internados em hospitais devido a queimaduras graves após incêndios causados por cigarros eletrônicos, os padrões de lesões não estão bem caracterizados. Ao avaliar lesões que são causadas pelos e-cigarros, podemos classificar os tipos de lesões, a fim de aprimorar os dados coletados para relatos futuros, diagnósticos, divulgação e educação [17]:

Lesões Tipo 1

Lesão na mão. Este padrão de queimadura é visto quando o produto de cigarro eletrônico explode enquanto está sendo mantido pelo indivíduo ou em seu bolso. Os estudos atuais encontraram casos que envolveram queimaduras na mão, com parte dessas acompanhadas de outras classificações de tipo de lesão: lesão facial (tipo 2) ao segurar e usar o dispositivo e explosão em bolso do

Parecer USP - OS 02/2022 - PARTE I GGTAB (Segurança) (2782267) SEI 25351.911221/2019-74 / pg. 3925

indivíduo (tipo 3). Essas lesões podem produzir o espectro de pequenas a queimaduras desfigurantes e podem afetar a longo prazo a função. Queimaduras profundas nas mãos podem resultar em várias sequelas limitantes. Enquanto as mãos constituem menos de 5% dos acidentes, em 57% dos casos a função pode ser perdida como resultado da perda da função de mão. Graves queimaduras nas mãos podem resultar na incapacidade de o paciente trabalhar ou cuidar de si próprios se as funcionalidades de suas mãos estão perdidas. A prevenção desse tipo de lesão na mão envolve educação sobre o potencial para essas lesões, levando os dispositivos em recipientes que são resistentes ao fogo para proteger as mãos [17].

Lesões Tipo 2

Lesão facial. Este padrão de queimadura é visto quando o e-cigarro está sendo apontado para o rosto para efeitos de inalação. Casos deste tipo de lesão foram encontrados, sendo que lesões do tipo 1 têm a tendência de acompanhar lesões tipo 2 quando o produto é segurado enquanto é inalado. Essas lesões podem causar preocupação com lesão das vias aéreas superiores e pode justificar uma admissão para observação das vias aéreas. Se houver comprometimento das vias aéreas é iminente ou evidente, a necessidade da intubação endotraqueal. Lesões tipo 2 (queimaduras de face) geralmente não precisam de auto enxerto, uma vez que é frequentemente uma queimadura repentina. O rosto cura bem devido ao abundante suprimento de sangue e alta densidade de anexos da pele para reepitelização. A explosão do cigarro eletrônico não só pode causar lesão térmica, mas tem o potencial para trauma mecânico na área, incluindo abrasões da córnea. Prevenir a explosão em si é a única maneira de prevenir essas lesões do tipo 2 [17].

Lesões Tipo 3

Lesões na cintura / virilha. Este padrão de queimadura é visto quando o cigarro eletrônico explode / acende enquanto é armazenado na calça ou bolso do indivíduo. Este mecanismo tende a inflamar as roupas e pode resultar em queimaduras profundas na cintura, virilha, e área genital. Queimaduras nas mãos (tipo 1) também podem acompanhar essas lesões devido à pessoa que tenta remover o material da roupa em chamas de seu corpo ou diretamente da

Parecer USP - OS 02/2022 - PARTE I GGTAB (Segurança) (2782267) SEI 25351.911221/2019-74 / pg. 3926

explosão com a proximidade da mão com a explosão. A pele genital é vulnerável a queimaduras de terceiro grau uma vez que é muito fina, principalmente nos homens. Em geral, o manejo não operatório deve ser tentado se possível. Se uma operação for necessária, excisão e o fechamento primário é preferido se o padrão de lesão permite; caso contrário, um enxerto de pele para a área desnudada pode ser necessário. Queimaduras profundas, circunferenciais, penianas podem requerer excisão para prevenir sintomas linfáticos graves com obstrução e linfedema. Contraturas da cicatriz pós-lesão, descamação uretral e estenose uretral podem ocorrer em 3 a 6 meses e devem ser monitoradas. O objetivo com o gerenciamento de queimaduras genitais é minimizar sequelas de longo prazo, de preservação da função, e cosmética. Educar o público sobre os perigos de armazenar o dispositivo no bolso da calça pode impedir esses ferimentos [17].

Lesões Tipo 4

Incêndio doméstico. Este padrão de queimadura ocorre quando um cigarro eletrônico acende, resultando em um incêndio em uma casa ou no carro. Todos os incêndios foram iniciados quando o dispositivo foi carregando em uma tomada elétrica. Essas lesões foram não sustentadas diretamente pelo dispositivo, mas ocorreu tentativas de conter ou extinguir o fogo que foi iniciado pelo dispositivo. Como acontece com qualquer incêndio em casa, a vítima pode sofrer queimaduras menores a graves, além de lesões por inalação. Os incêndios geralmente começam nos quartos desde o local onde o dispositivo está sendo apoiado, como em uma mesa de cabeceira. Se o dispositivo for estiver em um local mais distante, a vítima pode não estar ciente do fogo inicialmente, resultando em um incêndio maior para apagar. Se as chamas não forem diretamente observadas a vítima pode contar com detectores de fumaça para que os notifique ou os desperte. A maioria do tipo 4 de queimaduras foram nas mãos e braços da pessoa tentando extinguir o fogo incorretamente. Vários incêndios na revisão foram iniciados enquanto as pessoas estavam por perto e eles foram capazes de conter o fogo imediatamente na área. Vítima foi acordada por um detector de fumaça desencadeada pelo incêndio em outra sala. Queimaduras do tipo 4 também são potencialmente evitáveis com educação sobre o uso correto do cigarro eletrônico, seus carregadores, não carregando o

Parecer USP - OS 02/2022 - PARTE I GGTAB (Segurança) (2782267) SEI 25351.911221/2019-74 / pg. 3927

dispositivo em torno de material que é combustível, e usando extintores de incêndio para apagar o fogo em vez de tentar extinguir o fogo com as mãos desprotegidas. Educação doméstica sobre extintores de incêndio, detectores de incêndio e planos de fuga podem poupar vidas [17].

Lesões Tipo 5 (5a e 5b)

Lesões por inalação (Tipo 5a) são lesões das vias aéreas superiores que ocorrem a partir de flash direto ou explosão do e-cigarro. As lesões de via aérea superior também podem ser facilmente confundidas com lesões subglóticas por inalação de subprodutos de combustão incompleta (Tipo 5b). Explosões de cigarro eletrônico podem causar uma lesão que obstrua a parte superior da via aérea. Lesões do tipo 5b são químicas, lesões por inalação subglótica que ocorrem ao se respirar fumaça dentro um espaço fechado (casa ou carro), de um incêndio que começou da explosão do e-cigarro. Esta é um tipo de lesão indireta e pode acompanhar uma lesão do tipo 4. Os diagnósticos de lesão por inalação são feitos com a história e achados clínicos (queimaduras faciais, carbonáceas, expectoração e sinais de obstrução das vias aéreas). Estes pacientes devem ser monitorados de perto em uma unidade de cuidados intensivos, e se houver sinais de angústia respiratória, intubados. A broncoscopia pode então ser usada para confirmar e classificar o diagnóstico de inalação ao longo, com a verificação ainda de carboxihemoglobina, e considerando tratar a toxicidade do cianeto. Tal como acontece com as lesões do tipo 4, as lesões do tipo 5b requerem educação sobre como usar carregadores adequados, não carregar o dispositivo em torno do material que é combustível, e usar extintores de incêndio para apagar o fogo. Educação sobre planos de segurança doméstica também se aplicam à prevenção deste padrão de lesão [17].

Em resumo, múltiplas lesões por cigarro eletrônico têm sido relatadas, e distintos padrões de queimaduras estão surgindo. Os padrões de lesão mais comuns foram o Tipo 3 com incêndio de ignição no bolso, seguido por lesões Tipo 2 na face. Medidas gerais de prevenção desses incidentes podem ser: carregar o dispositivo corretamente; guardar o dispositivo em uma área segura que não resultará em incêndio se explodir; não carregar o dispositivo no bolso;

Parecer USP - OS 02/2022 - PARTE I GGTAB (Segurança) (2782267) SEI 25351.911221/2019-74 / pg. 3928

carregando o dispositivo em um recipiente que irá proteger contra uma queimadura se o dispositivo pegar fogo [17].

Revisão sistemática relata que os incidentes aconteceram nos Estados Unidos, Reino Unido, Canadá, Alemanha, França, Bélgica e Malásia. Nesta revisão sistemática, a idade média foi de 30,8 anos (variação, 17-59 anos) com a maioria dos pacientes sendo do sexo masculino (168 de 180 pacientes ou 93%). Em 94% dos pacientes, as queimaduras necessitaram de tratamento atual. Na maioria dos casos (62%), o DEF (ou uma bateria isolada) superaqueceu, incendiou e / ou explodiu nos bolsos das calças. Em 10% dos casos, os dispositivos causaram ferimentos durante o uso e em outros 10% durante o uso portátil sem ser ativado. Setenta e sete por cento dos pacientes sofreram lesões no membro inferior (principalmente na coxa), 43% no membro superior (principalmente mão) e 10% na genitália e 8% sofreu ferimentos no rosto. O acometimento corporal médio foi de 4,72% (intervalo, 0% a 16%) com a profundidade de queima mais frequente sendo uma combinação de queimaduras de espessura parcial e espessura total, seguido por espessura parcial queima sozinho. No geral, 43% dos pacientes foram tratados conservadoramente, 51% necessitaram de cirurgia e 6% foram submetidos a debridamento enzimático para queimaduras profundas parciais e / ou de espessura total. Trinta e cinco por cento de todos os pacientes foram submetidos a enxerto de pele. Na literatura atual, hospitalização e cicatrização de feridas bem como dados sobre acompanhamento de longo prazo raramente são relatados. Vinte e oito autores abordaram (um de) esses tópicos, em de modo limitado, relatando uma permanência hospitalar mediana de 5,9 dias (intervalo, 0-18 dias), um tempo médio de cicatrização de feridas de 95% de 21,9 dias (variação, 14-61 dias) e um acompanhamento médio de 107 dias (intervalo, 1-15 meses). Outra forma de classificar as lesões é baseada em quatro mecanismos diferentes de queimadura [18]:

• Tipo A: queimaduras térmicas com chamas devido ao fenômeno de fuga térmica. Estas são as queimaduras mais frequentes. É uma queimadura mais profunda no centro da área da queimadura;

Parecer USP - OS 02/2022 - PARTE I GGTAB (Segurança) (2782267) SEI 25351.911221/2019-74 / pg. 3929

• Tipo B: Lesões de explosões secundárias à explosão. Os corpos estranhos devem ser pesquisados durante o exame clínico com radiografias ou tomografia computadorizada, se necessário. Corpos estranhos devem ser removidos / excisados;

• Tipo C: queimaduras químicas alcalinas causadas pela propagação de solução eletrolítica. Isso pode ser confirmado por meio de um teste de pH e óleo mineral devem ser usados para evitar uma reação exotérmica;

• Tipo D: queimaduras térmicas devido ao superaquecimento, embora sem chamas. Estas são as queimaduras menos frequentes e acontecem porque o botão está bloqueado na posição de aquecimento.

O mecanismo mais comum de lesão descrito nessa revisão sistemática é do tipo A (queimaduras térmicas devido a fuga térmica), e com o padrão de lesão mais frequente do tipo 3 (lesões na cintura / virilha) [18].

Um estudo retrospectivo multi-institucional foi realizado por meio de consulta ao registros de saúde em nove hospitais infantis. Foram identificados pacientes que sofreram lesões traumáticas enquanto vaporizavam de janeiro de 2016 a dezembro de 2019. Os dados demográficos do paciente, as características da lesão e os detalhes do manejo do trauma foram revisados. 15 crianças sofreram lesões traumáticas devido à explosão de cigarro eletrônico. A idade média foi de 17 anos (intervalo 13-18). A pontuação mediana da gravidade da lesão foi 2 (intervalo de 1-5). Três pacientes relataram que sua lesão coincidiu com sua primeira experiência com vaping. Dez pacientes necessitaram de internação hospitalar, três dos quais necessitaram de internação em unidade de terapia intensiva. Os pacientes internados tiveram um tempo médio de internação de 3 dias (intervalo de 1 a 6). As lesões sofridas foram queimaduras faciais (6), perda de múltiplos dentes (5), queimaduras na coxa e na virilha (5), queimaduras nas mãos (4), queimaduras oculares (4), lesão do nervo radial, laceração facial e mandíbula fratura. Seis crianças necessitaram de intervenção cirúrgica, uma das quais necessitou de múltiplas operações para uma lesão grave na mão. Além da lesão pulmonar associada ao vaping, as lesões traumáticas associadas ao vaping são um padrão de lesão emergente e preocupante sofrido por adolescentes nos Estados Unidos. Este relatório destaca outro meio pelo qual

Parecer USP - OS 02/2022 - PARTE I GGTAB (Segurança) (2782267) SEI 25351.911221/2019-74 / pg. 3930

os cigarros eletrônicos representam um risco crescente para uma população jovem vulnerável [26].

Os cigarros eletrônicos são anunciados como alternativas mais seguras aos cigarros tradicionais, mas causam ferimentos graves. Os centros de queimaduras dos EUA testemunharam um aumento nas visitas tanto de pacientes internados quanto ambulatoriais para tratar lesões térmicas relacionadas ao seu uso. Uma revisão retrospectiva multicêntrica dos dados do registro de queimaduras da American Burn Association de cinco grandes centros de queimados foi realizada de janeiro de 2015 a julho de 2019 para identificar pacientes com lesões relacionadas ao cigarro eletrônico. Um total de 127 pacientes foram identificados. A maioria sofreu queimaduras em menos de 10% da superfície total do corpo (média de 3,8%). Sessenta e seis por cento sofreram queimaduras de segundo grau. A maioria dos pacientes (78%) sofreu lesões durante o uso do dispositivo. Dezoito por cento dos pacientes relataram combustão espontânea do dispositivo. Dois pacientes ficaram feridos ao trocar a bateria do dispositivo e dois ficaram feridos ao modificar o dispositivo. Três por cento foram feridos por mecanismo de segunda mão. A lesão por queimadura foi o padrão de lesão mais comum (100%), seguida pela lesão por explosão (3,93%). As queimaduras por chamas foram o tipo de lesão térmica mais comum (70%); no entanto, a maioria dos pacientes sofreu uma lesão do tipo combinação secundária a múltiplos mecanismos de queimadura. A região corporal mais lesionada foram as extremidades. A sulfadiazina de prata foi o agente mais utilizado no tratamento inicial das lesões térmicas. Sessenta e três por cento dos pacientes não necessitaram de cirurgia. Dos 36% que necessitaram de cirurgia, 43,4% necessitaram de enxerto de pele. Múltiplas cirurgias eram incomuns. Nossos dados reconhecem o uso de cigarro eletrônico como um problema de saúde pública com potencial para causar lesões térmicas e traumas secundários. A maioria dos pacientes é tratada em regime de internação, embora a maioria dos pacientes tratados em regime ambulatorial tenham bons resultados [27].

Uma pesquisa por palavra-chave do texto narrativo do caso foi usada para identificar as visitas de emergência relacionadas ao ECIG nos dados do Sistema Nacional de Vigilância Eletrônica de Lesões (NEISS). Esses dados transversais

Parecer USP - OS 02/2022 - PARTE I GGTAB (Segurança) (2782267) SEI 25351.911221/2019-74 / pg. 3931

são projetados para serem ponderados para fornecer estimativas nacionais de lesões relacionadas a produtos de consumo tratadas em DEs. As lesões relacionadas ao ECIG foram descritas e categorizadas, e os pesos de amostragem aplicados para modelar as estimativas nacionais. De 2015 a 2019, houve um número estimado de 3.369 atendimentos de emergência devido a lesões por explosão/queimadura ECIG (95% CI = 2.020, 4.718) e um número estimado de 676 atendimentos somente em 2019 (IC 95% = 315, 1.036). Em 2018–2019, houve cerca de 1.550 casos de crianças <5 anos ingerindo líquidos ECIG (IC de 95% = 778, 2.322). Apesar de uma mudança notável no mercado dos EUA para dispositivos ECIG que usam energia elétrica mais baixa e "cápsulas" descartáveis (por exemplo, JUUL), a ingestão de produtos químicos líquidos entre crianças pequenas e lesões por queimadura/explosão ECIG persistem. Regulamentações de produtos aprimoradas são urgentemente necessárias para evitar efeitos negativos à saúde causados por ECIGs, bem como prevenir sua ingestão e uso por crianças [28].

Questão 3

Qual o público mais exposto a estes acidentes?

Foram identificadas 42 publicações apresentando 126 casos de lesões. A maioria dos ferimentos foi causada devido à explosão (82/126), incluindo 48 dispositivos montados, 20 baterias auto-explodidas e 14 sem especificação. A segunda lesão mais comum foram queimaduras térmicas (24/126) causadas por 14 baterias auto inflamáveis, 6 dispositivos auto inflamáveis montados, 2 dispositivos explosivos, 1 cigarro eletrônico no bolso -ativação e 1 caso em que a ignição foi induzida por um acidente de motocicleta. Uma combinação de explosão e queimadura térmica causada pela explosão do dispositivo montado (7/126) foi a 3ª causa mais comum de lesão. Em 1 caso, o ferimento foi causado por uma queimadura repentina e em 12 não foi especificado. O tipo ou geração do dispositivo não foi informado na grande maioria dos artigos [19].

A grande maioria dos casos ocorreu nos EUA (99/126), do sexo masculino (120/126) com mediana de idade de 28 anos. As áreas corporais mais

Parecer USP - OS 02/2022 - PARTE I GGTAB (Segurança) (2782267) SEI 25351.911221/2019-74 / pg. 3932

comumente afetadas foram as coxas (85/126), seguidas pelas mãos (49/126). Vinte e três casos sofreram lesões faciais, com três incluindo lesões oculares. No total, 55 casos sofreram lesões em várias áreas do corpo. Informações sobre a área total de superfície queimada (TBSA) foram fornecidas para a maioria dos casos (101/126), com TBSA mediano de 4% (IQR: 2–6%). O enxerto de pele foi realizado em 40 pacientes no total, incluindo 25 que necessitaram de enxerto e excisão de pele, 1 amputação de dedo e 2 remoções de corpo estranho, enquanto 18 pacientes necessitaram de pequenos procedimentos cirúrgicos. A maioria dos casos (105/126) teve alta sem complicações adicionais, enquanto em 6 casos não houve informação de alta fornecida. Para os 15 casos restantes, as complicações incluíram amputação (1/15), dor nas costas (2/15), transtorno de estresse pós-traumático (PTSD) (1/15), dor e cicatrizes (1/15), cicatrizes (2/15)), fotofobia (1/15), complicações oculares (2/15), dentais (1/15) e neurológicas (3/15), bem como alta para centro de queimados (1/15) [19].

Além disso, foram identificadas 10 publicações apresentando casos agregados com lesão traumática: 5 publicações apresentaram um total de 86 casos das instituições dos autores; 3 publicações apresentaram um total de 311 casos dos EUA (no entanto, o número total de casos pode ser superestimado, pois essas publicações podem ter alguns casos mútuos apresentados). Por fim, 2 publicações adicionais apresentaram casos de centros de queimados nos EUA estimados em 2.035 em 2015–2017 e 1.007 em 2016 [19].

Vinte e cinco artigos apresentando 28 casos de intoxicações por nicotina foram identificados. Curiosamente, as publicações não se limitavam aos EUA, mas estavam espalhadas pelo mundo (6 dos EUA, 3 da Coreia, 2 de cada um do Reino Unido, Itália e Alemanha e 1 de cada um da Polônia, Dinamarca, Canadá, China, França, Japão, Holanda, Coreia do Sul, Suíça e Turquia) [8]. Os envenenamentos foram causados por ingestão acidental (9/28) ou intencional (14/28) de E-líquido, injeção intravenosa de E-líquido (4/28), ou ingestão e injeção (1/28) [19].

A ingestão acidental foi observada apenas em crianças com idade mediana de 2 anos (IQR: 0,85–4) e principalmente em mulheres (6/8). Informações sobre

Parecer USP - OS 02/2022 - PARTE I GGTAB (Segurança) (2782267) SEI 25351.911221/2019-74 / pg. 3933

sexo não estavam disponíveis para 1 caso. A concentração de nicotina estava disponível para 3 casos, sendo a nicotina ingerida 8,2 mg, 50 mg e 60 mg. Duas crianças necessitaram de internação em unidade de terapia intensiva (UTI) e intubação, enquanto a maioria das crianças não necessitou de tratamento invasivo (5/9). O desfecho mais grave foi óbito (2/9), seguido de complicações auditivas (1/9), enquanto a maioria dos casos teve alta hospitalar sem complicações (6/9) [19].

As tentativas de suicídio (ou seja, ingestão e injeção de E-líquido) foram principalmente por adultos com idade mediana de 27 anos (IQR: 22-36). A maioria dos casos era do sexo masculino (13/19). A ingestão total de nicotina estava disponível para 8 casos, variando de 2.100 mg a 128,8 mg. A admissão na UTI foi necessária em 8 casos, incluindo 3 intubações. Informações sobre o tratamento estavam disponíveis para 9 casos, sendo o mais comum a administração de carvão ativado (5/9). Oito casos tiveram alta sem complicações, 4 casos melhoraram sem informações adicionais, 1 caso permaneceu semicomatoso sem consciência e 6 foram fatais (3 mortes no hospital e 3 no local) [19].

Além disso, foram identificados 10 artigos apresentando dados agregados sobre intoxicações. Entre 2010–2013, os Centros de Intoxicação dos EUA receberam 1.700 ligações relacionadas à exposição a cigarros eletrônicos, entre 2010–2014 as ligações foram 2.405, enquanto entre 2010–2018 as ligações foram de 17.358. No Texas, os Centros de Intoxicação receberam 225 ligações entre 2009–2014, enquanto em Utah 52 casos foram relatados como tendo sido envenenados por um canabinóide sintético em 2017–2018. Entre 2012–2015, 277 chamadas foram feitas para 10 Centros de Intoxicação de Países Europeus, enquanto no Reino Unido, entre 2008-2016, 278 chamadas foram feitas para o National Venons Information Service (NPIS) em relação a crianças menores de 16 anos. Entre 2012–2018, 148 casos de exposição aguda à cigarros eletrônicos foram notificados ao Centro de Informações Toxicológicas da República Tcheca. Finalmente, 2 publicações apresentaram uma estimativa sobre as intoxicações em menores de 5 anos entre 2013–2017 (4745 casos) e em 2018 (885 casos)[19].

Parecer USP - OS 02/2022 - PARTE I GGTAB (Segurança) (2782267) SEI 25351.911221/2019-74 / pg. 3934

Questão 4

Há requisitos de segurança exigidos para estes produtos? Quais são? Como as empresas poderiam comprová-los tecnicamente?

As baterias de íon-lítio são amplamente utilizadas em dispositivos de cigarro eletrônico baseados em bateria devido a seus altos níveis de energia densa e tensão. Baterias de íon-lítio usadas em cigarros eletrônicos normalmente consistem em duas folhas de eletrodos (ânodo e cátodo) que são espaçados por um separador, preenchido com um eletrólito líquido, envolto em um tubo (cilíndrico) e colocado em uma caixa de metal. Uma guia do ânodo vai para a extremidade negativa da bateria, e outra guia conecta o cátodo à extremidade positiva da bateria. Enquanto as baterias de íon-lítio são embaladas comercialmente em diferentes formas como em bolsa, prismática e cilíndrica, e e-cigarros normalmente usam baterias cilíndricas. Apesar das muitas vantagens, as baterias de íon-lítio representam riscos a segurança devido à presença de seu eletrólito inflamável e elemento de lítio altamente reativo. 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. No entanto, mesmo quando um BMS é empregado, a falha catastrófica da bateria é possível se houver defeitos presentes [20].

Os defeitos podem ser introduzidos em uma bateria durante qualquer estágio do processo de fabricação. Por exemplo, durante o processo de preparação do eletrodo, o revestimento não uniforme do eletrodo no coletor de corrente pode levar a espessuras variadas. Os eletrodos também podem ter defeitos de orifício (ausência de revestimento) que são causados pelas bolhas presas dentro do eletrodo durante o processo de pasta antes de ser cozido na fase sólida. Da mesma forma, bolhas / aglomerados podem ser gerados no eletrodo se os componentes do revestimento não forem misturados pelo tempo necessário para

Parecer USP - OS 02/2022 - PARTE I GGTAB (Segurança) (2782267) SEI 25351.911221/2019-74 / pg. 3935

formar pasta. Todos esses defeitos do eletrodo podem levar a desempenho eletroquímico e superaquecimento localizado no eletrodo. O superaquecimento localizado pode degradar ainda mais o material do eletrodo e derreter o separador próximo causando curto entre o ânodo e o cátodo. Defeitos no separador incluem orifícios, resistência inferior à perfuração e poros obstruídos. Foi mostrado que a deformação do separador local ou o fechamento de poros cria “pontos quentes” de alta atividade eletroquímica que pode causar revestimento de lítio local. Este banhado de lítio consome lítio ativo (reduzindo a capacidade da bateria) e abre a possibilidade de curto-circuito interno por meio de dendritos de lítio [20].

Além dos defeitos nos materiais da bateria e componentes, partículas metálicas indesejadas produzidas também podem ser introduzidas durante o processo de fabricação da bateria. Estas partículas podem formar um caminho condutor entre o positivo e terminais negativos e causar curto-circuito. Outros defeitos de montagem relacionados em baterias de íon-lítio incluem posições não uniformes de camadas de eletrodo, empilhamento de positivo e negativo, abas adjacentes umas às outras, saliências de metal nas abas e coletores de corrente, e soldagem de aba inadequada, resultando em rebarbas. Esses curtos-circuitos internos podem aumentar as temperaturas que derretem o separador causando um curto circuito sustentado, podendo levar a fuga térmica, e explosões [20].

A fuga térmica é um processo que ocorre quando a temperatura da bateria aumenta de forma incontrolável e rápida devido às reações exotérmicas de auto aquecimento e decomposição térmica dos componentes da bateria. Durante o processo térmico a temperatura da bateria pode atingir até 900ºC, e pode liberar gases inflamáveis e tóxicos, incluindo CO, CO_2, CH_4, C_2H_4, C_2H_6 e H_2. Além de cigarros eletrônicos, os dados da falha térmica da bateria de íon-lítio incluem a falha de baterias que levou à queda de um Boeing 747 em setembro de 2010, no Boeing 787 que levou a seu abandono mundial em janeiro de 2013, e vários incidentes reincidentes envolvendo *“hoverboards”*, Samsung Galaxy, iPhones da Apple e mais de 46 incidentes de bateria de íon-lítio, incêndio e explosão em aviões apenas em 2017 [20].

Parecer USP - OS 02/2022 - PARTE I GGTAB (Segurança) (2782267) SEI 25351.911221/2019-74 / pg. 3936

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. No entanto, a BMS sozinha não pode resolver os problemas de incêndio de cigarros eletrônicos quando baterias defeituosas ou com rótulos falsos estão sendo usadas. O aumento repentino do mercado de cigarros eletrônicos e da base de usuários, a ausência de regulamentações comerciais e de testes adequados, longas cadeias de suprimentos e a falta de conscientização entre os usuários de cigarros eletrônicos proporcionaram um ambiente para a distribuição de baterias com defeito e abaixo do padrão. Portanto, agora é responsabilidade dos fabricantes de cigarros eletrônicos monitorar e controlar com eficácia as cadeias de abastecimento de suas baterias através da coordenação com os fabricantes de baterias originais, para realizar testes internos de suas baterias sob condições esperadas e extremas para determinar todos os possíveis modos de falha e para educar os usuários de cigarros eletrônicos sobre os riscos associados a baterias reembaladas e de baixa qualidade. Ao mesmo tempo, as organizações reguladoras do governo e da indústria devem desenvolver e fazer cumprir as normas e regulamentos para garantir a segurança dos aparelhos de cigarro eletrônico [20].

Os efeitos do vapor sobre a saúde e o perigo de overdose de nicotina por ingestão ou contato dérmico com o E-líquido são objeto de revisão contínua por várias agências. A situação regulatória relacionada aos cigarros eletrônicos varia de acordo com a jurisdição e está mudando rapidamente. Alguns fatos são conhecidos: em 10 de maio de 2016, a Food and Drug Administration (FDA) dos EUA emitiu uma regra final que colocou os cigarros eletrônicos sob a autoridade de produtos de tabaco da FDA. Com esta criação de regras, o FDA agora regulamenta a fabricação, importação, embalagem, rotulagem, publicidade, promoção, venda e distribuição de cigarros eletrônicos. No momento em que este relatório foi preparado, o FDA havia prorrogado o prazo de conformidade até 10 de agosto de 2017. A OMS propôs que os Estados membros adotem controles rigorosos sobre os cigarros eletrônicos (2014). A proposta limita-se aos

Parecer USP - OS 02/2022 - PARTE I GGTAB (Segurança) (2782267) SEI 25351.911221/2019-74 / pg. 3937

efeitos potenciais dos cigarros eletrônicos sobre a saúde e não inclui a linguagem que trata da eletrônica. O American Nonsmoker's Rights Foundation (2017) relata que 12 estados e 615 jurisdições locais têm leis que restringem o uso de cigarros eletrônicos em locais livres de fumo; 15 estados e 503 jurisdições têm leis que restringem o uso de cigarros eletrônicos a determinados locais. O Underwriters Laboratories (UL) desenvolveu padrões relacionados à segurança da bateria de íon-lítio. Esses padrões são aplicados a produtos que contêm baterias que passam por testes de segurança UL. No início de 2017, a UL promulgou a norma UL 8139, de sistemas elétricos de cigarros eletrônicos, que avalia apenas a bateria e os controles elétricos de um cigarro eletrônico. Nenhum regulamento, código ou lei atual se aplica à segurança dos componentes eletrônicos ou das baterias dos cigarros eletrônicos. Embora muitos produtos de consumo devam ser testados por um Laboratório de Teste Reconhecido Nacionalmente, como o UL, não há requisitos para que os cigarros eletrônicos sejam submetidos a testes de segurança do produto. O FDA está considerando os regulamentos da bateria ou dos componentes eletrônicos usados nos / com os dispositivos [21].

Para agravar ainda mais a situação de segurança, está o fato de que um número substancial de usuários de cigarros eletrônicos constrói seus próprios dispositivos a partir de peças amplamente disponíveis ou modifica produtos comerciais de acordo com seus desejos. Uma vez que os dados revisados na preparação deste relatório não fornecem informações suficientes para permitir qualquer conclusão sobre quantos dos incidentes relatados envolveram dispositivos caseiros ou modificados, não é possível tirar conclusões válidas sobre como essas práticas podem estar impactando a incidência de incêndios. Existem vários sites na Internet que fornecem material de instrução sobre como construir ou modificar um dispositivo com segurança. Muitas lojas de vapor também oferecem conselhos e instruções para os vapores "do-it-yourself". A qualidade das instruções e conselhos disponíveis varia amplamente, e mesmo os melhores dos que foram revisados na preparação deste relatório são incompletos, pois negligenciam elementos de segurança da bateria / sistema ou dependem de componentes do sistema mal documentados. Sem uma análise de engenharia adequada, nem a compra de uma bateria que tenha "proteção",

Parecer USP - OS 02/2022 - PARTE I GGTAB (Segurança) (2782267) SEI 25351.911221/2019-74 / pg. 3938

nem a adição de um “circuito de proteção” genérico a um dispositivo, pode ser uma garantia de que o nível de proteção desejado não será fornecido [21].

O FDA publicou em 2017 orientações para reduzir o risco de explosões: “Tips to Help Avoid "Vape" Battery Explosions” com 5 recomendações: 1. Considere usar os DEFs com recursos de segurança; 2. Mantenha as baterias distantes de metais; 3. Nunca carregue seu dispositivo com bateria de celular ou tablete; 4. Não carregue seu dispositivo durante a noite; 5. Troque sua bateria se forem danificadas ou estiverem úmidas [22].

Ainda na era pré-cigarro eletrônico, a intoxicação por nicotina raramente era relatada em humanos, com exceção dos trabalhadores da indústria do tabaco. O cigarro eletrônico expõe o usuário a novos fatores de risco para intoxicações envolvendo adultos e acidentalmente crianças e trouxe à tona os subestimados, muitas vezes ignorado, toxicidade da nicotina, PG e Cannabis. Relatos de casos de intoxicações por nicotina deram uma nova visão sobre o metabolismo, a biodisponibilidade e a relação dose/efeito da substância, somando-se às controvérsias existentes a respeito do nível de concentrações fatais de nicotina. A injeção de nicotina e PG contidos na mistura E-líquido, leva a um novo tipo de intoxicação aguda. A intoxicação por PG leva à acidose láctica com elevada depleção aniônica, enquanto a intoxicação aguda por nicotina se apresenta em duas fases clínicas progressivamente agravantes; até a segunda fase mais grave de depressão do sistema nervoso central e insuficiência respiratória sobrevir há uma janela de oportunidade de 3 horas para o médico intervir. O armazenamento de E-líquido junto com medicamentos, ou em frascos vazios contendo outros produtos anteriormente foi o principal motivo do uso indevido, pois foi confundido com colírios ou xarope médico. Os oftalmologistas e o pessoal de emergência devem estar cientes do pH variável do E-líquido, que pode ser ácido ou alcalino, e tratar o olho conforme indicado para restaurar o pH normal. As intoxicações pediátricas, em particular, aumentaram de forma alarmante no período de 2010-2018 após a tendência de aumento semelhante do uso do E-cig. As intoxicações pediátricas foram acidentais e na maioria dos casos foram tratadas sem complicações. Em contraste, as intoxicações em

Parecer USP - OS 02/2022 - PARTE I GGTAB (Segurança) (2782267) SEI 25351.911221/2019-74 / pg. 3939

adultos representaram principalmente tentativas intencionais de suicídio por ingestão e ou injeção; 1/3 dessas tentativas de suicídio tiveram sucesso [19].

Requisitos de segurança não atendidos do dispositivo e da embalagem, como tampa de garrafa eletrônica à prova de crianças, doce, sabores frutados de E-líquido, os vários tamanhos de frascos de E-líquido e altas concentrações de nicotina estão por trás da ingestão acidental. Desde 2016, nas regulamentações da UE e do Reino Unido em relação a embalagens com recursos à prova de crianças protegem a população infantil de envenenamentos indesejados. Os frascos de E-líquido devem ser limitados a um máximo de concentração de nicotina de 20mg/ml, reabastecer os recipientes até um máximo de 10 ml de tamanho, e tanques para um tamanho de 2 ml, contendo 200 mg e 40 mg de quantidade de nicotina total, respectivamente. No entanto, fora da UE e através de fontes não autorizadas na Internet, as misturas de recarga podem conter concentrações de nicotina variando de 18 mg / ml a 59 mg / ml, com as maiores concentrações sendo contidas pelas novas gerações de dispositivos, especialmente aqueles que usam sais de nicotina protonados; além disso, a manipulação da potência e voltagem do dispositivo pelo usuário pode aumentar a concentração de nicotina no aerossol fornecido [19].

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 [19].

Demonstramos dispositivos wireless baseados em dióxido de vanádio sem fio, sem bateria e montados na pele, capazes de detectar quantidades vaporizadas

Parecer USP - OS 02/2022 - PARTE I GGTAB (Segurança) (2782267) SEI 25351.911221/2019-74 / pg. 3940

relevantes para a detecção de cigarros eletrônicos. O mecanismo de detecção subjacente do sensor baseado em VO2 é explicado usando análise de composição e cálculos DFT. A transferência de elétrons da nicotina para a superfície do VO2 resulta em um aumento da condutividade, o que é validado pela análise experimental da exposição de sensores ao vapor de e-cig contendo nicotina. A resposta e repetibilidade em ambiente ao ar livre permitem seu uso em um fator de forma epidérmica. Uma arquitetura de dispositivo sem fio foi demonstrada usando tecnologias de circuito flexível e ICs NFC disponíveis no mercado, permitindo a adoção generalizada e indicando ampla utilidade para remodelar os hábitos de vaping. A nicotina, uma substância viciante em produtos de tabaco e cigarros eletrônicos (e-cigs), é reconhecida por aumentar o risco de doenças cardiovasculares e respiratórias. O monitoramento cuidadoso em tempo real da exposição à nicotina é fundamental para aliviar os possíveis impactos à saúde não apenas dos fumantes, mas também daqueles expostos ao fumo passivo e de terceira mão. O monitoramento da nicotina requer material de detecção adequado para detectar a nicotina seletivamente e testar em condições de vida livre no ambiente padrão. Aqui, demonstramos experimentalmente um sensor de nicotina baseado em dióxido de vanádio (VO2) e explicamos seus mecanismos condumétricos com análise de composição e cálculos de teoria funcional de densidade (DFT). Para monitoramento em tempo real do vapor de nicotina de cigarros eletrônicos no ar, o sensor é integrado a uma interface epidérmica de comunicação de campo próximo (NFC) que permite operação sem bateria e transmissão de dados para dispositivos eletrônicos inteligentes para gravar e armazenar dados do sensor. Coletivamente, a técnica de desenvolvimento e integração de sensores expande o uso de eletrônicos vestíveis para monitoramento em tempo real de elementos perigosos no ambiente e biosinais sem fio [29].

Questão 5

Havendo estes requisitos mínimos de segurança, os dispositivos eletrônicos para fumar, existentes nos mercados internacionais, cumprem com estes?

Parecer USP - OS 02/2022 - PARTE I GGTAB (Segurança) (2782267) SEI 25351.911221/2019-74 / pg. 3941

Baterias defeituosas e abaixo do padrão podem entrar no mercado do cigarro eletrônico por meio de fabricantes autorizados, não empregando verificações de qualidade suficientes ou por meio de varejistas e fornecedores especializados que podem estar vendendo deliberadamente baterias mal etiquetadas ou de baixa qualidade, e em alguns casos incluindo baterias com defeito, abaixo do padrão, degradadas e danificadas que eles compraram a preços baixos de outras fontes e, em seguida, etiqueta-os novamente (embrulhados novamente) sob sua própria marca ou sob a marca de algum conhecido fabricante de baterias fabricantes. Uma olhada nos portais da Internet que vendem baterias de íon-lítio para E-cigarros mostra a ampla disponibilidade de embalagens reembaladas de baterias. Algumas dessas baterias reembaladas são de grau inferior, ou baterias rejeitadas ou descartadas como de baixa qualidade pelas principais fabricantes de baterias, porque eles não atenderam a todas as planilhas de requisitos, ou não passou em todos os testes de qualificação. Estas baterias de baixa qualidade são compradas, um novo rótulo é colocado sobre eles, e, portanto, eles são vendidos sob um componente de nome da empresa diferente, às vezes com classificações exageradas e ocasionalmente a um preço mais alto do que as baterias de fabricantes originais. As empresas que reembalam as baterias na maioria das vezes não informam os compradores sobre as especificações reais e originais do fabricante das baterias. Isso é problemático, uma vez que marcas de baterias reembaladas costumam anunciar avaliações que não são precisas. Para abordar as preocupações do usuário com baterias reembaladas, algumas empresas estão adicionando “autenticação", ou adesivos “anti-falsificação” nas etiquetas de suas baterias; mas algumas baterias reembaladas também foram encontradas com esta rotulagem, e os falsificadores também estão usando esta rotulagem. Como resultado, o rótulo não é uma boa garantia de nada. Semelhante às baterias reembaladas, bateria falsificadas geralmente têm materiais abaixo do padrão, classificações mais baixas do que anunciado e de qualidade inferior. Baterias de íon-lítio falsificadas - que também foram relatados em celulares, laptops, hoverboards e câmeras - podem ser criadas por reciclagem, observação, adulteração e clonagem [20].

Em 2017, o FDA dos EUA conduziu um workshop público de dois dias sobre “Preocupações com a segurança da bateria em dispositivos eletrônicos de

Parecer USP - OS 02/2022 - PARTE I GGTAB (Segurança) (2782267) SEI 25351.911221/2019-74 / pg. 3942

fumar" (DEFs) " para iniciar a discussão nesta direção. O workshop buscou reunir informações, incluindo pesquisas e dados, sobre questões de segurança da bateria de DEFs (por exemplo, superaquecimento, explosão e outros modos de falha), fatores que contribuíssem para falhas e informações da bateria dos DEFs sobre as características do projeto e outros parâmetros que poderiam impactar a ocorrência dessas falhas. A discussão sugeriu que devido à ampla disponibilidade de baterias de íon-lítio de baixo custo no mercado com pouca ou nenhuma informação sobre sua qualidade e confiabilidade, era necessário para os fabricantes de cigarros eletrônicos seguir padrões de teste rigorosos, projetar seus sistemas para condições do pior caso e comunicar eficazmente os riscos associados a baterias de íon-lítio abaixo do padrão com o fim comercial. Em agosto de 2017, o FDA estendeu os prazos enviar pedidos de revisão de produtos de tabaco para DEFs até 8 de agosto de 2022. Isso dará à agência tempo para desenvolver padrões de produtos para proteção contra riscos conhecidos à saúde pública como questões de baterias de sistemas eletrônicos de oferta de nicotina (DEFs) [20].

A UL promulgou recentemente a norma UL 8139, para dispositivos eletrônicos para fumar (DEFs). Este novo padrão de teste avaliará a segurança dos sistemas elétricos e de bateria de cigarros eletrônicos, na esperança de que incêndios e explosões resultantes da bateria e do sistema elétrico possam ser eliminados. É importante entender o que UL8139 não fará. A UL informa que: "Esses requisitos não abrangem os consumíveis do cigarro eletrônico, como e-Liquids e outras substâncias de vapor inalado, pavios e outras partículas inaladas durante o uso. Esses requisitos não consideram os efeitos fisiológicos de qualquer consumível usado com o produto". A maioria dos americanos está familiarizada com a marca de listagem da UL e procura essa certificação ao comprar produtos elétricos. Os cigarros eletrônicos que são listados pela UL usando este novo padrão de teste devem fornecer um nível de garantia de segurança aos consumidores que não estava disponível antes. No entanto, essa garantia não é absoluta, pois ainda podem ocorrer defeitos de fabricação e danos ao produto. Esta nova norma da UL é um desenvolvimento importante na segurança desses dispositivos e deve servir para reduzir o número de incêndios e explosões de cigarros eletrônicos,

Parecer USP - OS 02/2022 - PARTE I GGTAB (Segurança) (2782267) SEI 25351.911221/2019-74 / pg. 3943

bem como o número de lesões que os consumidores americanos sofreram com esses produtos [21] [23-25].

SÍNTESE DA EVIDÊNCIA

1. Os Dispositivos Eletrônicos para Fumar – DEF (incluindo o próprio equipamento, refis e demais componentes), são sistemas seguros, do ponto de vista da operação e do manuseio do produto?

Há evidências conclusivas de que os dispositivos de cigarro eletrônico podem explodir e causar queimaduras e lesões por projéteis. Esse risco é significativamente maior quando as baterias são de má qualidade, armazenadas de forma inadequada, ou modificadas pelos usuários; Há evidências conclusivas de que a exposição intencional ou acidental a E-líquidos (por ingesta, contato com os olhos ou pele) pode resultar em efeitos adversos à saúde, incluindo, mas não se limitando a convulsões, lesão cerebral anóxica, vômitos e acidose láctica; Há evidências conclusivas de que beber ou injetar líquidos intencionalmente ou não intencionalmente pode ser fatal. Qualidade da evidência: alta. **Inalterado.**

2. Existem relatos/registros de acidentes atribuídos aos DEFs? Em caso positivo, quais tipos de relatos são encontrados? São encontrados relatos de acidentes fatais ou com sequelas graves? Caso tenham ocorrido, em quais países aconteceram e qual foi a incidência destes acidentes ao longo dos anos? Há informações de quais os aspectos dos produtos que causaram os acidentes?

Esses dispositivos não são regulamentados e relatórios de incêndios estão se tornando mais frequentes. A maioria destes incêndios ocorrem devido ao superaquecimento das baterias de lítio. O mecanismo mais comum de lesão descrito é do tipo A (queimaduras térmicas devido a fuga térmica), e com o padrão de lesão mais frequente do tipo 3 (lesões na cintura / virilha). Qualidade da evidência: alta. **Inalterado.**

3. Qual o público mais exposto a estes acidentes?

Parecer USP - OS 02/2022 - PARTE I GGTAB (Segurança) (2782267) SEI 25351.911221/2019-74 / pg. 3944

A ingestão acidental foi observada sobretudo em crianças com idade mediana de 2 anos (IQR: 0,85–4) e principalmente em mulheres. E as explosões e queimaduras na grande maioria dos casos ocorreu no sexo masculino com mediana de idade de 28 anos. As tentativas de suicídio (ou seja, ingestão e injeção de E-líquido) foram principalmente por adultos com idade mediana de 27 anos (IQR: 22-36). Qualidade da evidência: moderada. **Inalterado.**

4. Há requisitos de segurança exigidos para estes produtos? Quais são? Como as empresas poderiam comprová-los tecnicamente?

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. O FDA publicou em 2017 orientações para reduzir o risco de explosões: “Tips to Help Avoid "Vape" Battery Explosions” com 5 recomendações: 1. Considere usar os DEFs com recursos de segurança; 2. Mantenha as baterias distantes de metais; 3. Nunca carregue seu dispositivo com bateria de celular ou tablete; 4. Não carregue seu dispositivo durante a noite; 5. Troque sua bateria se forem danificadas ou estiverem úmidas. Qualidade da evidência: baixa. **Inalterado.**

5. Havendo estes requisitos mínimos de segurança, os dispositivos eletrônicos para fumar, existentes nos mercados internacionais, cumprem com estes?

Devido à ampla disponibilidade de baterias de íon-lítio de baixo custo no mercado com pouca ou nenhuma informação sobre sua qualidade e confiabilidade é necessário para os fabricantes de cigarros eletrônicos seguir padrões de teste rigorosos, projetar seus sistemas para condições do pior caso e comunicar eficazmente os riscos associados a baterias de íon-lítio abaixo do padrão com o fim comercial. E o prazo para que esses cuidados sejam atendidos está alargado até o ano de 2022. Qualidade da evidência: muito baixa. **Inalterado.**

Parecer USP - OS 02/2022 - PARTE I GGTAB (Segurança) (2782267) SEI 25351.911221/2019-74 / pg. 3945

REFERÊNCIAS

1. JUULing Epidemic Among Youth: A Guide to Devices, Terminology, and Interventions. Katherine Joy Hendricks, Heide S. Temples, Mary Ellen Wright. J Pediatr Health Care 2020; 34: 395-403. Disponível em URL: https://doi.org/10.1016/j.pedhc.2019.12.008

2. E-cigarette use among youth and young adults: a report of the Surgeon General. United States. Public Health Service. Office of the Surgeon General, issuing body. | National Center for Chronic Disease Prevention and Health Promotion (U.S.). Office on Smoking and Health, issuing body. Description: Atlanta, GA: U.S. Department of Health and Human Services, Centers for Disease Control and Prevention, National Center for Chronic Disease Prevention and Health Promotion, Office on Smoking and Health, 2016. | Includes bibliographical references.

3. U.S. Food & Drug Administration (FDA). Disponível em URL: https://www.fda.gov.

4. Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Disponível em URL: https://www.cdc.gov.

5. World Health Organization (WHO). Disponível em URL: https://www.who.int.

6. European Medicine Agency (EMEA). Disponível em URL: https://www.ema.europa.eu/en.

7. Public Health Agency of Canada (Canada.ca). Disponível em URL: https://www.canada.ca/en/public-health.html.

8. Australian Government Departament of Health. Disponível em URL: https://www.health.gov.au.

Parecer USP - OS 02/2022 - PARTE I GGTAB (Segurança) (2782267) SEI 25351.911221/2019-74 / pg. 3946

9. Public Health England. Disponível em URL: https://www.gov.uk/government/organisations/public-health-england.

10. National Health System (NHS) UK. Disponível em URL: https://www.nhs.uk.

11. AMSTAR tool. Disponível em URL: https://amstar.ca/Amstar-2.php.

12. Risk of bias tools. Disponível em URL: https://www.riskofbias.info.

13. Joanna Briggs critical appraisal tools. Disponível em URL: https://joannabriggs.org/critical-appraisal-tools.

14. GRADEpro GDT: GRADEpro Guideline Development Tool [Software]. McMaster University, 2020 (developed by Evidence Prime, Inc.). Available from gradepro.org.

15. Giroud C, de Cesare M, Berthet A, Varlet V, Concha-Lozano N, Favrat B. E-Cigarettes: A Review of New Trends in Cannabis Use. Int J Environ Res Public Health. 2015 Aug 21;12(8):9988-10008. doi: 10.3390/ijerph120809988. PMID: 26308021.

16. 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.

17. Patterson SB, Beckett AR, Lintner A, Leahey C, Greer A, Brevard SB, Simmons JD, Kahn SA. A Novel Classification System for Injuries After Electronic Cigarette Explosions. J Burn Care Res. 2017 Jan/Feb;38(1): e95-e100. doi: 10.1097/BCR.0000000000000471. PMID: 27893577.

18. Vyncke T, De Wolf E, Hoeksema H, Verbelen J, De Coninck P, Buncamper M, et al. Injuries associated with electronic nicotine delivery systems: A systematic review. J Trauma Acute Care Surg 2020 Oct;89(4):783-791. doi: 10.1097/TA.0000000000002834. PMID: 32590554.

Parecer USP - OS 02/2022 - PARTE I GGTAB (Segurança) (2782267) SEI 25351.911221/2019-74 / pg. 3947

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

20. 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.

21. McKenna Jr. LA; Research Group National Fire Data Center. U.S. Fire Administration Electronic -FEMA. Cigarette Fires and Explosions in the United States 2009 – 2016. Disponível em URL: https://www.usfa.fema.gov/downloads/pdf/publications/electronic_cigarettes.pdf

22. 5 Tips to help avoid “Vape” battery explosions. FDA. 2017. Disponível em https://www.fda.gov/tobacco-products/products-ingredients-components/tips-help-avoid-vape-battery-explosions

23. Jones CD, Ho W, Gunn E, Widdowson D, Bahia H. E-cigarette burn injuries: Comprehensive review and management guidelines proposal. Burns. 2019 Jun;45(4):763-771. doi: 10.1016/j.burns.2018.09.015. Epub 2018 Nov 12. PMID: 30442380.

24. Serror K, Chaouat M, Legrand MM, Depret F, Haddad J, Malca N, Mimoun M, Boccara D. Burns caused by electronic vaping devices (e-cigarettes): A new classification proposal based on mechanisms. Burns. 2018 May;44(3):544-548. doi: 10.1016/j.burns.2017.09.005. Epub 2017 Oct 19. PMID: 29056367.

25. Fakeh Campbell ML, Sansone A, Gonzalez LN, Schroth KRJ, Shendell DG. E-cigarette environmental and fire/life safety risks in schools reported by secondary school teachers. BMC Public Health. 2020 Aug 8;20(1):1215. doi: 10.1186/s12889-020-09319-8. PMID: 32770976.

Parecer USP - OS 02/2022 - PARTE I GGTAB (Segurança) (2782267) SEI 25351.911221/2019-74 / pg. 3948

26. Russell KW, Katz MG, Phillips RC, Kelley- Quon LI, Acker SN, Shahi N, et al. Trauma associado ao Vaping na adolescência no oeste dos Estados Unidos. J Surg Res. agosto de 2022; 276:251-255. doi: 10.1016/j.jss.2022.02.026. Epub 2022, 5 de abril. PMID: 35395565.

27. Flores CE, Chestovich PJ, Saquib S, Carroll J, Al-Hamad M, Foster KN, et al. Lesões relacionadas ao cigarro eletrônico apresentadas a cinco grandes centros de queimados, 2015-2019. J Burn Care Res. 2021 24 de novembro;42(6):1254-1260. doi: 10.1093/ jbcr /irab114. PMID: 34143185.

28. Rossheim ME, McDonald KK, Soule EK, Gimm GW, Livingston MD, Barnett TE, et al. Visitas de departamento de emergência relacionadas a explosão/queimadura de cigarro eletrônico e envenenamento, 2018-2019. Am J Emerg Med. 2020 dez;38(12):2637-2640. doi: 10.1016/j.ajem.2020.08.017. Epub 2020 16 de agosto. PMID: 33041151.

29. Rahman MA, Cai L, Tawfik SA, Tucker S, Burton A, Perera G, et al. Sensores de nicotina para monitoramento de vaping sem bateria. ACS Sens. 2022 Jan 28;7(1):82-88. doi: 10.1021/acssensors.1c01633. Epub 2021 8 de dezembro. PMID: 34877860.

Parecer USP - OS 02/2022 - PARTE I GGTAB (Segurança) (2782267) SEI 25351.911221/2019-74 / pg. 3949

2022

Dispositivos Eletrônicos para Fumar - Iniciação

OS 03/2022 GGTAB – PARTE 2

ATUALIZA OS 006/2020

Prof. Wanderley Bernardo INOVA-HC-FMUSP

ÍNDICE

TÓPICO	PÁGINA
INTRODUÇÃO	02 a 04
OBJETIVO	05
MÉTODO	06 a 09
RESULTADOS	09 a 10
QUESTÃO 1	10 a 38
QUESTÃO 2	38 a 61
QUESTÃO 3	61 a 70
QUESTÃO 4	70 a 79
QUESTÃO 5	80 a 103
QUESTÃO 6	104 a 121
QUESTÃO 7	121 a 135
SÍNTESE DA EVIDÊNCIA	135 a 141
REFERÊNCIAS	142 a 159

Parecer USP - OS 03/2022 - PARTE II GGTAB (Iniciação) (2783475) SEI 25351.911221/2019-74 / pg. 3951

INTRODUÇÃO

Os cigarros eletrônicos (e-cigarros) são dispositivos que vaporizam um líquido contendo nicotina, aromatizantes e outros produtos químicos em um vapor inalável. E-Cigarros estão se tornando cada vez mais populares e agora são a forma de tabaco mais comumente usada entre a juventude nos EUA. De 2017 a 2018, uso de cigarros eletrônicos por adolescentes aumentou 78%. Existem pontos de vista divergentes sobre os efeitos do uso do cigarro eletrônico na saúde pública. Alguns indicam que os e-cigarros pode ser um substituto benéfico para os cigarros entre os fumantes atuais devido a descobertas de que eles contêm menos tóxicos do que a fumaça de tabaco e que poderia reduzir o desejo de cigarro combustível e sintomas de abstinência. Ao mesmo tempo, há evidências que a solução do cigarro eletrônico e as emissões não são isentas de riscos, e que o uso de cigarro eletrônico está positivamente associado à iniciação e escalada do tabagismo [(1)].

Paralelo ao aumento de uso de E-cigarro, as taxas de tabagismo têm diminuído. No entanto, um número significativo de adolescentes usa os dois produtos, daqui em diante referido como uso duplo. Há preocupações de que, pelo menos para alguns usuários, o uso duplo pode perpetuar ainda mais o uso contínuo de cigarro e a dependência. Um número crescente de estudos aponta para associações positivas entre uso duplo e resultados diferentes, incluindo ilícitos uso de substâncias, uso de álcool, evasão escolar e desempenho baixo escolar[(1)].

Recentemente, a National Academies of Science, Engenharia e Medicina reconheceu a necessidade de pesquisa sobre os padrões e contextos variáveis de uso duplo para informar políticas públicas sobre tabagismo e E-cigarro em adultos e jovens. No entanto, as definições de uso duplo que foram usadas em estudos anteriores não permitem a investigação sobre padrões de uso. Por exemplo, o uso duplo foi anteriormente definido como o uso de cigarros e E-cigarros “sempre”, bem como qualquer uso de cigarros e E-cigarros nos últimos 30 dias. Este problema também se aplica a pesquisas sobre o uso duplo de outros produtos do tabaco, nos quais as estimativas de prevalência entre os

Parecer USP - OS 03/2022 - PARTE II GGTAB (Iniciação) (2783475) SEI 25351.911221/2019-74 / pg. 3952

adultos variam dependendo dessa definição de uso duplo de cigarros e tabaco sem fumaça. Construções binárias podem mascarar diferenças significativas entre usuários duplos, visto que não levam em consideração a frequência de uso duplo, podendo não diferenciar usuários experimentais de regulares. A falta de uma classificação padrão de uso duplo de cigarros e cigarros eletrônicos tornam difícil analisar e comparar resultados entre os estudos [1].

Diferentes categorias de usuários duplos variam em características demográficas e crenças sobre os malefícios do tabagismo e do uso de cigarro eletrônico. Comparado com fumantes apenas de cigarros, significativamente maiores chances de dependência de nicotina foram encontradas para usuários duplos de cigarro eletrônico de alta frequência (dentro de 5 minutos após o despertar, OR: 1,67, [IC 95%], 1,07 a 2,62; dentro de 30 minutos, OR: 1,61, IC 95%, 1,15 a 2,27); usuários duplos de cigarros de alta frequência (5 minutos, OR: 2,85, IC 95%, 1,76 a 4,63; dentro de 30 minutos, OR: 4,14, IC 95%, 2,96 a 5,80); e usuários duplos de alta frequência (5 minutos, OR: 4,46, IC 95%, 2,88 a 6,91; 30 minutos, OR: 3,94, IC 95%, 2,43 a 6,42). Além do que, usuários duplos de cigarro eletrônico de alta frequência tiveram intenção menor de parar em comparação com ambos fumantes apenas de cigarros e usuários duplos de baixa frequência [1].

O uso de cigarros está diminuindo, mas cigarros eletrônicos ou dispositivos eletrônicos de fumar (DEFs) estão se tornando mais populares. O Centro de Controle e Prevenção de Doenças (CDC) estima que 12,6% dos adultos experimentaram E-cigarros no período anterior a 2015. Além disso, metade das pessoas que se identificam como fumantes atuais têm experimentado DEF, e 22% dos ex-fumantes de cigarro também relatam experiências com DEF. Apesar dos DEF poderem ser vistos como alternativas mais seguras aos cigarros tradicionais, as evidências são confusas e preocupações significativas têm sido geradas. Por exemplo, estudos experimentais encontraram que o líquido em DEF promove respostas pró-inflamatórias em animais e das células das vias aéreas humanas. DEF também costumam conter nicotina, e o uso prolongado pode aumentar a dependência à nicotina [2].

Parecer USP - OS 03/2022 - PARTE II GGTAB (Iniciação) (2783475) SEI 25351.911221/2019-74 / pg. 3953

Além dos danos sugeridos do uso de DEF, não há padrão ou regulamentação atual da gama de ingredientes incluídos no DEF, e dado os perigos potenciais e o interesse crescente em cigarros eletrônicos, é importante examinarmos o padrão social do uso de DEF, a fim de compreender até que ponto os determinantes sociais produzem impacto na saúde [2].

O padrão social do tabagismo tem sido evidente por décadas, no qual taxas mais altas de tabagismo normalmente são encontradas entre os menos educados e aqueles com renda mais baixa. Os mecanismos, provavelmente associados a essas disparidades, são variados incluindo contexto social (por exemplo, amigos e familiares que fumam), acesso limitado aos recursos de cessação e exposição a estressores, que podem favorecer a manutenção do tabagismo como mecanismo de enfrentamento. Estudos não examinaram especificamente o padrão social do uso de DEF; no entanto, há relatos de características demográficas e comerciais do DEF, como o uso mais comum entre brancos, mais jovens, de renda mais alta, entre homens, de melhor escolaridade, com emprego e ex-fumantes de cigarro [2].

Questões relativas aos danos diretos do uso de DEF e também características demográficas são importantes para o indivíduos, como também para iniciativas regulatórias, mas agrava-se a isso os aspectos claramente envolvidos no uso dos DEF relacionados a uma velha dependência à nicotina, e uma nova dependência a outros constituintes utilizados pelos “vapers” como sabores variados, e pior ainda, drogas ilícitas.

As distorções originadas pelos interesses comerciais e de lucro no estímulo à generalização, ao consumismo e ao consequente vício parecem distanciar o uso dos DEF de sua proposta “purista” original do desenvolvimento de mais um instrumento para o controle e combate ao tabagismo, tornando-o (DEF) mais um problema de saúde pública a ser enfrentado, com a dificuldade extra de um público alvo extremamente jovem, que na distração recreativa é introduzido a um novo vício que o arrasta paradoxalmente ao vício original do tabagismo.

Parecer USP - OS 03/2022 - PARTE II GGTAB (Iniciação) (2783475) SEI 25351.911221/2019-74 / pg. 3954

OBJETIVO

Este produto (OS 03/2022 GGTAB – Parte 2 que atualiza a OS 006/2020) tem como objetivo principal responder às seguintes dúvidas (7 questões problema):

1. Os Dispositivos Eletrônicos para Fumar (DEF) podem ter relação com a iniciação ao tabagismo (uso de regular de produtos tradicionais derivados do tabaco)? Essa relação pode ser caracterizada e quantificada?

2. Existem evidências de quais são os motivos da experimentação dos DEF?

3. O uso duplo (uso de DEF e de produtos de tabaco tradicionais) é observado? Com qual frequência?

4. Na hipótese de se observar o uso duplo, qual foi o primeiro produto a ser utilizado: DEF ou cigarros/outros produtos de tabaco tradicionais?

5. O uso de DEF pode ser fator de risco para o uso de outras drogas (efeito porta de entrada)? Em caso positivo qual seria o risco?

6. Na hipótese do uso de DEF poder ter efeito porta de entrada para o uso de outras drogas, qual a droga mais utilizada?

7. Outras drogas poderiam ser usadas por meio dos DEF? Quais?

Parecer USP - OS 03/2022 - PARTE II GGTAB (Iniciação) (2783475) SEI 25351.911221/2019-74 / pg. 3955

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 nas diferentes populações.

Critérios de elegibilidade dos estudos selecionados

Os critérios de elegibilidade para este produto (OS 03/2022 GGTAB – Parte 2 que atualiza a OS 006/2020) foram:

- Pacientes (adolescentes, jovens, jovens adultos, adultos) em uso de dispositivos de fumar;
- As intervenções de “heat-not-burn” apesar de incluídas nos DEFs não serão avaliadas com profundidade e totalidade, devendo sê-lo em outra avaliação específica e dedicada ao tema;
- 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)[3], Centers for Disease Control and Prevention (CDC)[4], World Health Organization (WHO)[5], European Medicine Agency (EMEA)[6], Public Health Agency of Canada (Canada.ca)[7], Australian Government Departament of Health[8], Public Health England[9], National Health System (NHS)[10]].

Parecer USP - OS 03/2022 - PARTE II GGTAB (Iniciação) (2783475) SEI 25351.911221/2019-74 / pg. 3956

Estratégias de busca utilizadas (por fontes de informação acessadas)

Medline
((Smoking Devices OR Smoking Device) OR (Electronic Nicotine Delivery Systems OR (Electronic Cigarettes OR Electronic Cigarette OR E-Cigarettes OR E Cigarettes OR E-Cigarette OR E Cigarette OR E Cig OR E-Cigs OR E Cigs OR E-Cig) OR (Vaping OR Vape OR Vapes))

Embase
(Electronic Cigarettes OR Electronic Cigarette OR E-Cigarettes OR E Cigarettes OR E-Cigarette OR E Cigarette OR E Cig OR E-Cigs OR E Cigs OR E-Cig)

Lilacs, Central Cochrane e Busca cinzenta
(Electronic Cigarettes OR Electronic Cigarette)

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 de dispositivos eletrônicos para fumar.

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. 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

Parecer USP - OS 03/2022 - PARTE II GGTAB (Iniciação) (2783475) SEI 25351.911221/2019-74 / pg. 3957

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);
- As intervenções de "heat-not-burn" apesar de recuperadas nas estratégias de busca utilizadas para os DEFs, não serão incluídas e avaliadas com profundidade e totalidade neste produto, devendo sê-lo em outra avaliação e produto específicos e dedicados ao tema.

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 [(11)];

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[(12)] e Joanna Briggs[(13)], 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.

Parecer USP - OS 03/2022 - PARTE II GGTAB (Iniciação) (2783475) SEI 25351.911221/2019-74 / pg. 3958

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

Síntese da evidência

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

RESULTADOS

Foram recuperados nas bases de informação científica virtuais um total de **29.565**, sendo na base Medline 28.705 publicações, na Embase 251, na Lilacs 39 e na Central Cochrane 570. Após avaliação inicial pelo título foram selecionados **7.362** trabalhos (Tabela 1/OS 2020 e Tabela 1/OS 03/2022 GGTAB parte 2). Destes e nas buscas manual e cinzenta foram incluídos para sustentar esta avaliação (OS 03/2022 GGTAB – Parte 2) 101 **trabalhos**[15-115], sendo acrescentados 42 trabalhos[74-115] nesta atualização. O processo de recuperação, seleção, inclusão e exclusão está ilustrado no diagrama de fluxo (Figura 1/OS 03/2022 – GGTAB – Parte 2). Anteriormente foram excluídos **3.450** estudos e os motivos estão explicitados na Tabela 2/2020. Com a atualização foram excluídos de modo global 2.102, e depois 103 trabalhos (com motivos) explicitados na tabela 1 – OS 03/2022 – GGTAB – parte 2.

Parecer USP - OS 03/2022 - PARTE II GGTAB (Iniciação) (2783475) SEI 25351.911221/2019-74 / pg. 3959

RESULTADOS POR QUESTÃO PROBLEMA

Para sustentar estes resultados foram incluídos 101 estudos [15-115] avaliando pacientes em uso de dispositivos eletrônicos para fumar, com o aspecto iniciação abordado. Sendo acrescido por questão nesta atualização: questão 1 (n: 9), questão 2 (n: 7), questão 3 (n: 3), questão 4 (n: 4), questão 5 (n: 8), questão 6 (n: 8), questão 7 (n: 3) (Tabela 2 OS 03/2022 – GGTAB – Parte 2).

Questão 1

Os Dispositivos Eletrônicos para Fumar (DEF) podem ter relação com a iniciação ao tabagismo (uso de regular de produtos tradicionais derivados do tabaco)? Essa relação pode ser caracterizada e quantificada?

Os dados dos participantes foram extraídos dos Arquivos de Uso Público do Estudo PATH. PATH é um estudo coorte nacionalmente representativo da população civil dos Estados Unidos não institucionalizada com 12 anos ou mais. Foram usados dados de jovens das ondas 1 (2013–2014) e 2 (2014–2015) e dados de adultos da onda 2 (para aqueles que completaram 18 anos na onda 2)[(15)].

Na onda 1 (N não ponderado = 11 497), havia 32 combinações possíveis, considerando que cada produto poderia estar presente ou ausente em cada combinação. Os padrões mais comuns de uso foram apenas cigarros (N = 392, 3,4%), cigarros eletrônicos apenas (N = 263, 2,3%), narguilé apenas (N = 192, 1,7%), seguido por cigarros e e-cigarros (N = 186, 1,6%), todos os produtos exceto tabaco sem fumaça (N = 143, 1,2%) e cigarros, charutos e e-cigarros (N = 136, 1,1%). Todas as combinações de produtos restantes foram observadas em 100 ou menos indivíduos [(15)].

A frequência de transição de padrão mais comum é novamente o não uso estável (nenhum para nenhum), com aproximadamente 89 em 100 indivíduos esperados em permanecer não usuários de produtos de tabaco em todas as ondas. Curiosamente, há um número substancial de indivíduos (em 100) com uso de um produto na onda 1, mas nenhum uso nos últimos 12 meses na onda 2

Parecer USP - OS 03/2022 - PARTE II GGTAB (Iniciação) (2783475) SEI 25351.911221/2019-74 / pg. 3960

(notavelmente E-cigarro para nenhum, N = 53, cigarro para nenhum, N = 37, hook para nenhum, N = 31). Também é notável o uso estável de todos os três grupos de produtos (todos a todos, N = 52), com cerca de metade dos 100 indivíduos hipotéticos que devem manter o uso de todos os três grupos de produtos. Da mesma forma, o uso de cigarros / charutos e e-cigarros (cigarro + E-cigarro a cigarro + E-cigarro, N = 41), bem como o uso apenas de narguilé (hook a hook, N = 38) é um tanto estável [15].

É importante ressaltar que estimamos que mais 20 mulheres (entre 100) devem relatar o uso de narguilé em ambas as ondas em comparação com os homens. Considerando que as mulheres também parecem mais propensas a fazer a transição de E-cigarro + hook para hook apenas ou para cigarro + hook, e os homens parecem mais propensos a fazer a transição de E-cigarro + hook para nenhum uso ou para cigarro apenas [15].

O estudo atual usou os dados da terceira e quarta pesquisa coletados da nova coorte de mulheres australianas nascidas em 1989–1995 que participaram do Estudo Longitudinal Australiano sobre Saúde da Mulher [16].

A partir da terceira pesquisa, 268/6710 (4%) “nunca” fumantes (4%) nunca haviam usado cigarros eletrônicos no início do estudo. A partir da pesquisa de linha de base, “nunca” fumantes que participaram da pesquisa de seguimento (n = 5398), 193 (3,6%) começaram a fumar. A proporção de iniciação do tabagismo no acompanhamento entre usuários de cigarros eletrônicos na linha de base foi maior em comparação com a proporção de iniciação ao tabagismo entre usuários de que nunca usaram cigarros eletrônicos na linha de base [25/197 (12,7%) vs. 168/5200 (3,2%)] [16].

Na análise ajustada para nível de educação, capacidade de gerenciar renda, história de depressão, escala de sofrimento psicológico de Kessler, consumo excessivo de álcool, as chances de iniciação subsequente do tabagismo foram 3,7 vezes maiores entre os usuários de cigarro eletrônico da pesquisa inicial em comparação com “nunca” usuários de cigarros eletrônicos [odds ratio ajustada (AOR) = 3,71, IC 95% 2,33, 5,93]. Em comparação com os participantes do

Parecer USP - OS 03/2022 - PARTE II GGTAB (Iniciação) (2783475) SEI 25351.911221/2019-74 / pg. 3961

estudo sem histórico de depressão na pesquisa de linha de base, aqueles com histórico de depressão tiveram 60% mais chances de iniciar o tabagismo na pesquisa de seguimento (AOR 1,60, IC 95% 1,14, 2,24). A chance de iniciar o tabagismo foi 3,3 vezes maior para os participantes do estudo que relataram consumo excessivo de álcool pelo menos uma vez por mês em comparação com o consumo excessivo de álcool (AOR 3,29, IC 95% 2,43, 4,46) [16].

O Estudo de Avaliação da População do Tabaco e Saúde (PATH) é um estudo de coorte longitudinal representativo nacionalmente [17].

Entre os 20.558 adultos participantes que já fumaram e completaram as ondas 1 e 2 da pesquisa, 1.653 eram fumantes experimentais, 1.906 eram fumantes alguns dias, 7.378 fumavam cigarros todos os dias, 5.520 eram ex-fumantes experimentais e os 4.101 restantes foram estabelecidos ex-fumantes da onda 1. Em relação aos comportamentos de uso de substâncias, 51,4% já usaram maconha, 89,8% já consumiram álcool e 66,2% usaram outros produtos do tabaco que não cigarros e e-cigarros [17].

Dos 1.653 fumantes experimentais na onda 1, 180 (12,2%) tornaram-se fumantes alguns dias, 410 (26,4%) tornaram-se fumantes diários, 301 (17,7%) tornaram-se ex-fumantes experimentais, 84 (5,8%) tornaram-se ex-fumantes estabelecidos e 607 (37,8%) permaneceram fumantes experimentais na onda 2[17].

Entre os adultos que eram fumantes experimentais e nunca haviam usado um e-cigarro na onda 1, 12,3% tornaram-se fumantes alguns dias e 25,9% tornaram-se fumantes diários. Entre os usuários experimentais de cigarros eletrônicos da onda 1 que eram fumantes experimentais, 13,3% passaram a fumar alguns dias e 22,4% passaram a fumar todos os dias na onda 2. Entre os usuários de cigarros eletrônicos da onda 1 alguns dias que eram fumantes experimentais, 8,7% mudaram para alguns dias fumando e 27,0% passaram a fumar todos os dias. Entre os usuários diários de cigarro eletrônico da onda 1 que eram fumantes experimentais, 15,0% passaram a fumar alguns dias e 20,4% passaram a fumar todos os dias [17].

Parecer USP - OS 03/2022 - PARTE II GGTAB (Iniciação) (2783475) SEI 25351.911221/2019-74 / pg. 3962

Dos 1.906 fumantes de alguns dias na onda 1, 470 (23,5%) tornaram-se fumantes diários, 500 (27,2%) tornaram-se ex-fumantes estabelecidos e 936 (49,3%) permaneceram fumantes por alguns dias na onda 2 [17].

Entre os usuários diários de cigarro eletrônico da onda 1 que também eram fumantes diários, 16,7% passaram a fumar alguns dias e 11,1% tornaram-se ex-fumantes estabelecidos. Em comparação com os fumantes diários que nunca usaram e-cigarros na onda 1, os fumantes diários que usaram e-cigarros em alguns dias na onda 1 tiveram 95% mais chances de se tornarem fumantes alguns dias do que aqueles que nunca usaram e-cigarros na onda 1 (OR = 1,95, IC 95% = 1,27, 2,98). Além disso, os fumantes diários que também usaram cigarros eletrônicos todos os dias na onda 1 tiveram probabilidade de 1,8 a 3,4 vezes maior de se tornarem fumantes de cigarros alguns dias (OR = 3,37, IC de 95% = 1,78, 6,36) ou ex-fumantes estabelecidos (OR = 1,80,95% CI = 1,01, 3,21)[17].

Dos 3907 participantes (N = 461 069), 32,9% (n = 1324; N = 151 784) relataram o início de DEFs (ou seja, o uso de DEFs sempre) nas ondas 1–8, de 2014 a 2018. A proporção de homens e mulheres de usuários “nunca” de DEFs foi quase igual ao longo do tempo. A maioria dos usuários de DEFs pertencia ao grupo de nível socioeconômico médio (59,5%) e eram hispânicos (55,4%). Entre todos os usuários de DEFs (n = 1324; N = 151 784), a maioria dos participantes relatou usar Refil (34,9%) como seu primeiro tipo de dispositivo DEF, seguido por “pods”/cartuchos (8,3%) e Descartáveis (7,9%); 11,7% relataram que “Não Lembra” do primeiro dispositivo DEF e 37,2% não relataram o primeiro tipo de dispositivo DEF [18].

Entre os usuários de DEFs (n = 1324; N = 151 784), 67,6% (n = 852; N = 102 567) iniciaram o uso de tabaco combustível nas ondas 1-8 (2014-2018), enquanto 32,4% não iniciaram o uso de tabaco combustível. Entre os usuários de DEFs (n = 1324; N = 151 784), 39,1% (n = 465; N = 59 365) relataram ter iniciado o DEFs e um produto combustível do tabaco (cigarros, produtos de charuto ou narguilé) na mesma onda; 19,4% (n = 266; N = 29 447) relataram o

Parecer USP - OS 03/2022 - PARTE II GGTAB (Iniciação) (2783475) SEI 25351.911221/2019-74 / pg. 3963

início do uso de produto de tabaco combustível em uma onda subsequente ao início do DEF; e 9,1% (n = 121; N = 13 757) relataram o início do uso de tabaco combustível em uma onda antes do início do DEF. Quando o tipo de dispositivo DEF foi relatado pelos participantes, os recarregáveis foram mais frequentemente relatados como o primeiro dispositivo DEF usado em comparação com Cartuchos e Descartáveis, em todas as três categorias de uso de produtos de tabaco combustíveis [18].

Seis modelos de regressão foram calculados para examinar as chances de subsequente iniciação do uso de tabaco combustível com base no tipo de dispositivo DEF inicial. Depois de controlar as variáveis sociodemográficas, as chances de iniciar o uso de tabaco combustível após o início do DEF foram significativamente menores entre aqueles que relataram usar cartuchos como seu tipo de dispositivo inicial, em comparação com aqueles que relataram recarregáveis (odds ratio ajustada [AOR] = 0,42 [0,18– 0,98], p = 0,05). Em um modelo não ajustado, as chances de iniciar o uso de tabaco combustível após o início do DEF também foram significativamente menores entre aqueles que relataram usar descartáveis como seu tipo de dispositivo inicial, em comparação com aqueles que relataram recarregáveis (OR = 0,42 [0,19-0,89], p = .03) [18].

Seis modelos de regressão foram calculados para examinar as chances de dupla iniciação do uso de tabaco combustível e produtos DEFs com base no tipo de dispositivo inicial. Depois de controlar as variáveis sociodemográficas, as chances de iniciar o uso de tabaco combustível na mesma onda da iniciação do DEF foram significativamente maiores entre aqueles que relataram usar cartuchos como seu tipo de dispositivo inicial, em comparação com aqueles que relataram recarregáveis (AOR = 2,31 [1,05-5,10] , p = 0,04) [18].

Entre os 12.421 respondentes, 25,33% (n = 3.147) relataram já ter usado cigarros eletrônicos. Desses usuários vitalícios, 9,02% (n = 284) eram usuários atuais de cigarros eletrônicos. Aqueles que já fumaram cigarros convencionais representaram 14,45% (n = 1795) dos participantes. Desses fumantes ao longo da vida, 6,57% (n = 118), ainda relataram fumar cigarros convencionais [19].

Parecer USP - OS 03/2022 - PARTE II GGTAB (Iniciação) (2783475) SEI 25351.911221/2019-74 / pg. 3964

Daqueles que já experimentaram cigarros eletrônicos, 44,5% deles também fumaram cigarros convencionais antes (n = 1401), enquanto apenas 4,25% daqueles que nunca experimentaram cigarros eletrônicos fumaram cigarros convencionais pelo menos uma vez na vida (n = 394); esta diferença é estatisticamente significativa (p <0,001). Da mesma forma, embora 3,53% dos usuários de cigarros eletrônicos ao longo da vida fossem fumantes atuais (n = 111), apenas 0,08% (n = 7) dos participantes virgens de cigarros eletrônicos eram fumantes atuais (p <0,001) [19].

Desses 284 usuários atuais de cigarros eletrônicos, 74,3% (n = 211) relataram já fumar cigarros convencionais, enquanto apenas 13% (n = 1584) daqueles que não usam cigarros eletrônicos atualmente já fumaram cigarros convencionais (p <0,001). Da mesma forma, embora 10,2% (n = 29) dos usuários atuais de cigarros eletrônicos relatem ser fumantes atuais, apenas 0,7% (n = 89) daqueles que não usam cigarros eletrônicos atualmente relataram fumar cigarros convencionais (p <0,001) [19].

As chances de uso de cigarro eletrônico foram significativamente menores para negros em comparação com brancos (p <0,001, p = 0,0052, respectivamente) e para mulheres em comparação com homens (ambos p <0,001). Os hispânicos eram mais propensos do que os brancos a usar cigarros eletrônicos atualmente (p = 0,0052), mas não diferiram significativamente em relação ao uso na vida (p> 0,05) [19].

Antes do ajuste para fatores de risco compartilhados, aqueles que já usaram um cigarro eletrônico tinham aproximadamente 17 vezes a chance de já ter fumado um cigarro convencional, 36 vezes a chance de fumar cigarros convencionais atualmente. Da mesma forma, os usuários atuais de cigarros eletrônicos tinham 22 vezes a chance de já ter fumado cigarros convencionais na vida e 16 vezes a chance de fumar cigarros convencionais atualmente, em comparação com aqueles que não usam cigarros eletrônicos atualmente [19].

As análises consideraram os dados de uso público das ondas 1 a 4 do Population Assessment of Tobacco and Health Study. A coorte desta pesquisa longitudinal

Parecer USP - OS 03/2022 - PARTE II GGTAB (Iniciação) (2783475) SEI 25351.911221/2019-74 / pg. 3965

foi selecionada por meio de uma amostra representativas para a população civil dos EUA não institucionalizada [20].

Entre aqueles que não fumaram no início do estudo, a amostra analítica foi de 51,36% de indivíduos do sexo masculino (95% CI, 50,01% -52,70%) e 66,91% de brancos (95% CI, 64,22% -69,48%) para jovens (n = 7311) e 47,46% de indivíduos do sexo masculino (95% CI, 45,96% -48,97%) e 66,51% de indivíduos brancos (95% CI, 62,62% -68,30%) para adultos emergentes (n = 4634). Em comparação com aqueles que não vaporizaram na onda 2, aqueles que começaram a vaporizar entre as ondas 1 e 2 mostraram taxas elevadas de ambos terem experimentado um cigarro convencional no início do estudo (jovens: 4,86% [IC 95%, 4,24% -5,57%] vs 22,77% [15,79% -31,67%]; P <0,001; adultos emergentes: 40,03% [IC 95%, 38,00% -42,10%] vs 67,52% [IC 95%, 54,51% -78,29%]; P <0,001) e fumar na onda 3 (jovens: 2,84% [IC 95%, 2,40% -3,35%] vs 21,80% [IC 95%, 16,16% -28,73%]; P <0,001; adultos emergentes: 5,34% [95% CI, 4,69% -6,06%] vs 21,91% [IC 95%, 14,68% -31,39%]; P <0,001). A comparação das taxas de tabagismo da onda 3 entre aqueles que não fumaram no início do estudo e cigarros eletrônicos com sabor e sem sabor não mostrou diferenças estatisticamente significativas na iniciação do tabagismo por escolha de sabor [20].

Adultos emergentes (n = 1503) e adultos em idade avançada (n = 4.481) que fumaram no início do estudo também eram principalmente do sexo masculino e brancos (adultos emergentes do sexo masculino: 57,97% [IC 95%, 55,03% - 60,86%]; adultos em idade: 55,18% [53,48% -56,87%]; adultos emergentes brancos: 76,00% [IC 95%, 72,92% -78,82%]; adultos brancos em idade avançada: 76,96% [IC 95%, 74,17% -79,53%]. Embora adultos em idade avançada que começaram a vaporizar na onda 2 fossem mais propensos a parar de fumar na onda 3 em comparação com aqueles que não vaporizaram (18,81% [IC 95%, 14,55% -23,98%] vs 13,48% [IC 95%, 12,21 % -14,86%]; P = 0,02) [20].

Consistente com pesquisas anteriores, a nova vaporização foi positivamente associada à iniciação do tabagismo na onda 3 para jovens (AOR, 6,75; IC 95%, 3,93-11,57; P <0,001) e adultos (AOR, 3,20; IC 95%, 1,70- 6,02; P <0,001). Essa

Parecer USP - OS 03/2022 - PARTE II GGTAB (Iniciação) (2783475) SEI 25351.911221/2019-74 / pg. 3966

associação foi mantida para o início do tabagismo pela onda 4 também, com AORs de 5,62 para ambos os jovens (IC 95%, 3,17-9,96; P <0,001) e adultos (IC 95%, 2,99-10,56; P <0,001) [20].

Para os indivíduos que fumaram no início do estudo, “vaping” foi associado ao aumento da cessação entre adultos em idade ativa (AOR, 1,40; IC de 95%, 1,01-1,96; P = 0,046). Embora a AOR não tenha sido estatisticamente significativa para adultos (AOR, 1,22; IC 95%, 0,80-1,86; P = 0,36), foi significativa nas análises agrupadas para aqueles com idade entre 18 e 54 anos (AOR, 1,34; 95% CI, 1,02-1,75; P = 0,03) [20].

Tanto para jovens quanto para adultos emergentes, a associação do uso de cigarros eletrônicos com sabor e iniciação ao tabagismo não foi significativamente diferente daquela para o uso de cigarros eletrônicos sem sabor (AOR para jovens, 0,66; IC 95%, 0,16-2,76; P = 0,56; AOR para adultos emergentes, 3,15; IC 95%, 0,14-71,78; P = 0,46) [20].

No geral, 36,9% dos jovens relataram já ter usado cigarros eletrônicos no início do estudo, com 26,4% dos participantes relatando uso anterior, mas nenhum uso nos últimos 30 dias e 10,5% dos participantes relatando uso de cigarro eletrônico nos últimos 30 dias [21].

Os participantes que relataram o uso de cigarro eletrônico anterior ou passado 30 dias no início do estudo relataram um número médio mais alto de cigarros fumados nos últimos 30 dias no seguimento (número médio de cigarros fumados: nunca usuários de cigarro eletrônico = 1,86 [SE = 0,88]; usuários anteriores = 13,0 [SE = 6,34]; usuários dos últimos 30 dias = 15,4 [SE = 4,39]). Os participantes que relataram o uso anterior de cigarros eletrônicos, mas nenhum uso nos últimos 30 dias no início do estudo, fumaram em média 3,47 (IC 95%: 2,46-4,91) vezes mais cigarros no seguimento do que os usuários de cigarros eletrônicos “nunca” na linha de base; e usuários de cigarros eletrônicos por 30 dias no início do estudo fumaram em média 5,42 (IC 95%: 2,56-11,5) vezes mais cigarros no seguimento [21].

Parecer USP - OS 03/2022 - PARTE II GGTAB (Iniciação) (2783475) SEI 25351.911221/2019-74 / pg. 3967

Padrões semelhantes foram observados para a associação do uso de cigarros na linha de base com a frequência de tabagismo subsequente, na qual o tabagismo mais frequente no acompanhamento foi observado para fumantes de cigarros com 30 dias de vida na linha de base [21].

Os adolescentes que usam um dispositivo semelhante a uma caneta (n = 36; 26,5% dos usuários de cigarros eletrônicos nos últimos 30 dias) fumaram, em média, poucos cigarros nos últimos 30 dias no acompanhamento (número médio de cigarros fumados = 1,3 [SE = 0,6]) em comparação com aqueles que usam um dispositivo “mod” (n = 100; 73,5%; número médio de cigarros fumados no acompanhamento = 20,8 [SD = 6,0]) [21].

O número de cigarros fumados no seguimento não variou substancialmente pelo uso inicial de nicotina (sem nicotina [n = 20 (17,5%)]: número médio de cigarros = 15,8 [SE = 14,3] versus nicotina baixa [1-3 mg / mL; n = 65 (57,0%)]; número médio de cigarros fumados = 14,5 [SE = 5,7] versus nicotina alta [≥4–6 mg / mL n = 29 (25,4%)]; número médio de cigarros fumados = 24,9 [SE = 13,2]) ou pelo uso de cigarros eletrônicos para “drip” (não [n = 17 (13,5%)]; número médio de cigarros fumados = 14,1 [SE = 8,8] versus sim [n = 109 (86,5%)] ; número médio de cigarros fumados = 17,1 [SE = 2,4]) [21].

Os participantes que usaram um dispositivo de cigarro eletrônico semelhante a uma caneta no início do estudo fumaram 2,83 vezes (IC 95%: 1,26-6,35) tantos cigarros nos últimos 30 dias no acompanhamento quanto aqueles que nunca usaram cigarros eletrônicos, e os participantes usando um dispositivo “mod” fumou 8,38 vezes (IC 95%: 4,87–14,4) o mesmo número de cigarros nos últimos 30 dias no acompanhamento (versus nunca usuários de cigarro eletrônico) [21].

RRs elevados também foram observados para o uso basal de cigarros eletrônicos sem nicotina ou com nicotina baixa ou alta e para uso de cigarros eletrônicos para gotejamento e não para gotejamento. Em modelos restritos a participantes que nunca fumaram cigarros antes da onda de linha de base, o número médio de cigarros fumados no acompanhamento foi menor entre os usuários de cigarros eletrônicos para cada tipo de produto. Por exemplo, os

Parecer USP - OS 03/2022 - PARTE II GGTAB (Iniciação) (2783475) SEI 25351.911221/2019-74 / pg. 3968

participantes que relataram usar dispositivos semelhantes a caneta no início do estudo fumaram 8,27 vezes mais cigarros do que nunca nos últimos 30 dias no acompanhamento (IC 95%: 1,83–37,5); os participantes que usaram “mods” fumaram 11,5 vezes mais cigarros nos últimos 30 dias no acompanhamento em relação aos que nunca usaram cigarros eletrônicos (IC 95%: 3,12–42,5) [21].

Riscos relativos (RR) elevados foram observados para uso de e-cigarros sem nicotina (versus nunca usuários de e-cigarros) e para uso de e-cigarros com 1 a 3 mg de nicotina (versus nunca usuários de e-cigarro); as estimativas não puderam ser calculadas para níveis mais elevados de nicotina (devido ao pequeno tamanho da amostra e falta de convergência do modelo) ou para o uso de cigarros eletrônicos para gotejar (ou não para pingar) versus nunca usuários de cigarros eletrônicos [21].

Em análises restritas aos participantes que relataram o uso de cigarros eletrônicos nos últimos 30 dias no início do estudo, os adolescentes que usam “mods” fumaram uma média de 5,11 (IC 95%: 1,74-15,0) vezes mais cigarros nos últimos 30 dias no acompanhamento relativo para adolescentes usando um dispositivo de cigarro eletrônico semelhante a uma caneta no início do estudo. Adolescentes que usam cigarros eletrônicos com baixo teor de nicotina fumaram em média 3,12 (IC 95%: 0,82-11,9) vezes o número de cigarros nos últimos 30 dias no seguimento, como aqueles que usam cigarros eletrônicos sem nicotina, e aqueles com uso de cigarros eletrônicos com alto teor de nicotina fumaram em média 4,69 (IC 95%: 1,12–19,6) vezes o número de cigarros no seguimento (versus aqueles que não usavam nicotina). Não foi observada associação para o uso de gotejamento e posterior número de cigarros fumados (RR = 1,07; IC95%: 0,35–3,20) [21].

Os dados agrupados vieram da Pesquisa Nacional de Tabaco para Jovens de 2015-2017, uma pesquisa anual, nacionalmente representativa e com base na escola de alunos dos Estados Unidos da 6ª à 12ª série [22].

Parecer USP - OS 03/2022 - PARTE II GGTAB (Iniciação) (2783475) SEI 25351.911221/2019-74 / pg. 3969

Entre os que nunca fumaram até 5 anos antes da pesquisa, 17,4% usaram e-cigarros antes do primeiro cigarro ou nunca fumaram e 15,6% fumaram o primeiro cigarro em algum momento nos últimos 5 anos [22].

A proporção que fumou o primeiro cigarro nos últimos 5 anos foi maior entre os que usaram e-cigarros do que entre os que não (36,8% vs. 10,6%) e entre os que usaram outros produtos do tabaco (charutos e / ou tabaco sem fumaça) do que aqueles que não o fizeram (49,6% vs. 9,1%). A proporção que fumou seu primeiro cigarro nos últimos 5 anos variou de 19,3% entre outras raças não hispânicas (19,3%) a asiáticos não hispânicos (6,7%) por raça / etnia, variou de 17,8% em 2015 a 13,4% em 2017 por ano de pesquisa (todos p <0,05). Não foi observada variação significativa na proporção de quem fumou o primeiro cigarro nos últimos 5 anos entre homens (15,7%) e mulheres (15,4%) [22].

Em modelos multi variáveis, aqueles que usaram e-cigarros tiveram maior chance de fumar um cigarro nos últimos 5 anos, em comparação com aqueles que não usaram e-cigarros (AOR = 2,73; IC 95% = 2,51–2,97). Jovens que usaram cigarros eletrônicos também tiveram maior chance de fumar sustentado (AOR = 1,55; IC de 95% = 1,32-1,82) em comparação com aqueles que não o fizeram (todos p <0,05). As análises de sensibilidade mostraram resultados consistentes mesmo quando indivíduos com idades idênticas de e-cigarro e do primeiro uso do cigarro foram classificados como não usuários de e-cigarro [22].

O estudo COMPASS é um estudo de coorte prospectivo de 9 anos (2012–2021) projetado para coletar dados longitudinais de alunos do ensino médio da 9ª à 12ª série e das escolas que eles frequentam no Canadá. Este estudo usou dados longitudinais no nível do aluno em três ondas [Onda 1 (W1): 2014–2015; Wave 2 (W2): 2015–2016; Wave 3 (W3): 2016–2017] do estudo COMPASS [23].

A distribuição por sexo da amostra vinculada foi aproximadamente igual (52,2% feminino), e havia mais alunos do 9º ano do que do 10º ano (56,1% versus 43,9%). Além disso, a maioria da amostra do estudo identificou-se como branca (76,1%). Sem surpresa, nossos resultados demonstraram um aumento

Parecer USP - OS 03/2022 - PARTE II GGTAB (Iniciação) (2783475) SEI 25351.911221/2019-74 / pg. 3970

significativo no uso de cigarro eletrônico e tabaco na amostra vinculada ao longo do tempo (p <0,001) [23].

Controlando as covariáveis relevantes, identificamos efeitos auto regressivos significativos para o uso atual do tabaco e do cigarro eletrônico em cada onda; por exemplo, o uso atual de tabaco em W1 previu o uso atual de tabaco em W2 (OR = 1,91; IC 95% = 1,68–2,18). Da mesma forma, o uso atual de e-cigarro em W1 previu o uso atual de e-cigarro em W2 (OR = 1,63; IC de 95% = 1,50-1,78). Entre W1 e W2, identificou-se uma associação bidirecional significativa entre o uso atual de tabaco e o uso de cigarro eletrônico: os usuários de tabaco atuais em W1 tinham 1,43 vezes mais chances de serem usuários de cigarros eletrônicos atuais em W2 (IC 95% = 1,30-1,58). Da mesma forma, os usuários atuais de cigarros eletrônicos no W1 tinham chance 1,54 vezes maior de serem usuários atuais de tabaco no W2 (IC 95% = 1,37-1,74). Uma associação unidirecional significativa foi observada entre o uso atual de e-cigarro e o uso de tabaco entre W2 e W3: usuários atuais de e-cigarro em W2 tinham 1,18 vezes mais chance de serem usuários de tabaco em W3 (IC 95% = 1,08-1,29) [23].

O National Institutes of Health, por meio do National Institute on Drug Abuse, está fazendo parceria com o Centro de Produtos de Tabaco da Food and Drug Administration dos EUA para conduzir o Estudo PATH. A idade média (SE) dos participantes na onda 2 foi de 14,5 (0,0) anos para jovens, 21,1 (0,0) anos para adultos jovens e 50,3 (0,0) para adultos [24].

Entre as ondas 1 e 2, 12,1% dos jovens (com idade entre 12-17 anos), 27,6% dos adultos jovens (com idade entre 18-24 anos) e 8,3% dos adultos (com idade ≥25 anos) tornaram-se novos usuários de um produto de tabaco (ou seja, nunca foram usuários de um determinado produto na onda 1; porcentagens ponderadas). Destes, o primeiro uso de qualquer produto aromatizado foi inversamente associado à idade, com 71,9% (IC 95%, 69,7% -74,0%) de jovens, 57,6% (IC 95%, 54,9% -60,3%) de adultos jovens, e 44,6% (IC 95%, 41,8% -47,4%) de adultos com 25 anos ou mais cujo primeiro uso de qualquer produto do tabaco foi aromatizado. O primeiro uso de e-cigarros e narguilé com sabor foi mais prevalente entre os jovens (e-cigarros, 81,7% [IC 95%, 78,9% -84,2%];

Parecer USP - OS 03/2022 - PARTE II GGTAB (Iniciação) (2783475) SEI 25351.911221/2019-74 / pg. 3971

narguilé, 70,9% [IC 95%, 66,2% -75,2%]) e adultos jovens (e-cigarros, 71,7% [IC 95%, 68,0% -75,2%]; narguilé, 66,4% [IC 95%, 61,8% -70,7%]) em comparação com adultos com 25 anos ou mais (e-cigarros, 53,7% [IC 95%, 49,9% -57,5%]; narguilé, 50,1% [IC 95%, 42,3% -57,8%]); primeiro uso de qualquer charuto e tabaco sem fumaça com sabor foi mais prevalente entre os jovens (qualquer charuto, 45,2% [IC 95%, 41,1% -49,3%]; tabaco sem fumaça, 57,6% [IC 95%, 50,9% -64,0%]) em comparação com adultos com 25 anos ou mais (qualquer charuto, 33,0% [IC 95%, 29,1% -37,2%]; tabaco sem fumaça, 28,4% [IC 95%, 18,2% -41,3%]) [24].

Entre os jovens adultos, primeiro uso de cigarros eletrônicos com sabor (aPR, 2,05; IC de 95%, 1,61-2,61), quaisquer charutos (aPR, 1,60; IC de 95%, 1,26-2,02), cigarrilhas (aPR, 1,49; IC de 95% , 1,08-2,05), charutos filtrados (aPR, 3,69; IC 95%, 2,08-6,57), narguilé (aPR, 1,91; IC 95%, 1,23-2,98) e qualquer tabaco sem fumaça (aPR, 1,54; IC 95%, 1,08-2,20) foi prospectivamente associado ao uso regular atual desses produtos na onda 2 em comparação com o primeiro uso sem sabor. Entre adultos com 25 anos ou mais, primeiro uso de cigarros eletrônicos com sabor (aPR, 1,60; IC 95%, 1,41-1,82), quaisquer charutos (aPR, 1,56; IC 95%, 1,29-1,87), cigarrilhas (aPR, 1,29 ; IC 95%, 1,01-1,64), charutos filtrados (aPR, 1,79; IC 95%, 1,25-2,54), narguilé (aPR, 5,66; IC 95%, 2,04-15,71) e qualquer tabaco sem fumaça (aPR, 1,55; IC de 95%, 1,32-1,82) foi prospectivamente associado ao uso regular atual desses produtos na onda 2 em comparação com o primeiro uso sem sabor. O primeiro uso de qualquer produto de charuto aromatizado foi positivamente associado a cada medida de uso subsequente entre adultos com 25 anos ou mais (12 meses de uso aPR, 1,31 [95% CI, 1,22-1,41]; 30 dias de uso aPR, 1,34 [95 % CI, 1,22-1,48]; ≥6 dias de uso aPR, 1,36 [95% CI, 1,08-1,70]; ≥20 dias de uso aPR, 1,44 [95% CI, 1,06-1,95]; uso diário aPR, 1,49 [IC 95%, 1,08-2,07]; uso regular atual aPR, 1,56 [IC 95%, 1,29-1,87]), e com últimos 12 meses (aPR, 1,19; IC 95%, 1,10-1,29), passado 30 dias (aPR, 1,13; IC 95%, 1,01-1,27) e uso regular atual (aPR, 1,60; IC 95%, 1,26-2,02) entre adultos jovens [24].

Entre jovens e adultos com 25 anos ou mais, o primeiro uso de cigarro com sabor ou mentol avaliado na onda 1 foi associado a um maior risco relativo de uso de

Parecer USP - OS 03/2022 - PARTE II GGTAB (Iniciação) (2783475) SEI 25351.911221/2019-74 / pg. 3972

cigarro nos últimos 12 meses (jovem, com sabor, razão de risco relativo [RRR], 1,47 [95% CI, 1,09-1,98] e mentol, RRR, 1,60 [95% CI, 1,17-2,21]; adultos, com sabor, RRR, 1,34 [95% CI, 1,09-1,63] e mentol, RRR, 1,40 [95% CI , 1,14-1,73]), em 1 a 5 dos últimos 30 dias (jovem, aromatizado, RRR, 1,69 [IC 95%, 1,20-2,40] e mentol, RRR, 1,93 [IC 95%, 1,32-2,83]; adultos, RRR com sabor, 1,30 [IC 95%, 1,07-1,58] e mentol, RRR, 1,36 [IC 95%, 1,10-1,67]), e em todos os 30 dos últimos 30 dias (jovem, com sabor, RRR, 1,61 [95 % CI, 1,10-2,38] e mentol, RRR, 1,88 [95% CI, 1,25-2,82]; adultos, com sabor, RRR, 1,23 [95% CI, 1,11-1,35] e mentol, RRR, 1,32 [95% CI, 1,20-1,45]) em comparação com o uso de cigarro sem sabor. Entre os adultos jovens, o primeiro uso de cigarro com sabor ou mentol foi associado ao uso em todos os 30 dias (RRR, 1,56 [IC 95%, 1,27-1,93] para aromatizado e 1,66 [IC 95%, 1,33-2,06] para mentol). Entre os adultos jovens, o primeiro uso de cigarro eletrônico com sabor na onda 1 foi associado a maior risco relativo de uso de cigarro eletrônico nos últimos 12 meses (RRR, 1,52; IC de 95%, 1,21-1,92), em 1 a 5 no passado 30 dias (RRR, 1,61; IC 95%, 1,24-2,10), em 6 a 19 dos últimos 30 dias (RRR, 2,35; IC 95%, 1,27-4,34), e em todos os 30 dos últimos 30 dias (RRR , 3,24; IC de 95%, 2,16-4,86) em comparação com o uso de cigarro eletrônico sem sabor. Entre adultos com 25 anos ou mais, o primeiro uso de um cigarro eletrônico com sabor avaliado na onda 1 foi associado a maior frequência de uso de cigarro eletrônico na onda 2 em todas as categorias (uso nos últimos 12 meses, RRR, 1,38 [IC 95% , 1,19-1,61]; 1-5 dias nos últimos 30 dias, RRR, 1,25 [IC 95%, 1,02-1,53]; 6-19 dias nos últimos 30 dias, RRR, 1,44 [IC 95%, 1,03-2,01]; 20-29 dias nos últimos 30 dias, RRR, 2,09 [IC 95%, 1,09-4,00]; e todos os 30 dos últimos 30 dias, RRR, 2,38 [IC 95%, 1,90-3,00]) [(24)].

O Estudo de Avaliação da População do Tabaco e Saúde (PATH), um estudo longitudinal representativo nacionalmente, coletou dados de adultos americanos civis não institucionalizados com idade ≥18 anos de 12 de setembro de 2013 a 14 de dezembro de 2014 (onda 1, linha de base) e de 23 de outubro de 2014 até 30 de outubro de 2015 (onda 2, seguimento de 1 ano) [(25)].

A maioria dos ex-fumantes de cigarro combustível (95,7%; IC 95%, 95,1%-96,2%) e “nunca” fumantes (98,5%; IC 95%, 98,2%-98,7%) nunca experimentou

Parecer USP - OS 03/2022 - PARTE II GGTAB (Iniciação) (2783475) SEI 25351.911221/2019-74 / pg. 3973

um cigarro eletrônico no início do estudo. Entre ex-fumantes de cigarros combustíveis, adultos de 18-34 anos foram significativamente menos propensos a relatar nenhum uso de cigarro eletrônico (79,0%; IC 95%, 72,2% -84,4%) do que adultos com idade ≥35 (96,6%; IC 95%, 96,0%-97,0%; P <0,001), e os adultos que viviam em uma casa onde era permitido fumar eram significativamente menos propensos a não relatar o uso de cigarro eletrônico (96,1%; IC 95%, 95,6%-96,6%) do que os adultos que moravam em uma casa onde fumar era permitido com limites (92,2%; IC 95%, 88,8%-94,7%) ou onde fumar não era permitido (92,6%; IC 95%, 88,2%-95,5%; P <0,001) [25].

Entre os fumantes de cigarros que nunca foram combustíveis, os adultos de 18 a 34 anos foram significativamente menos propensos a não relatar o uso de cigarro eletrônico (96,5%; IC de 95%, 95,8% -97,1%) do que adultos com idade ≥35 (99,6%; IC de 95%, 99,4 % -99,7%; P <0,001), os homens eram menos propensos a relatar nenhum uso de cigarro eletrônico (97,8%; IC de 95%, 97,3% -98,3%) do que as mulheres (98,9%; IC de 95%, 98,6% -99,1 %; P <0,001) [25].

Ex-fumantes de cigarros combustíveis que já haviam experimentado cigarros eletrônicos ou relataram uso de cigarros eletrônicos por mais de 30 dias estavam em risco significativamente maior de uso de cigarros combustíveis em 1 ano de acompanhamento do que no início do estudo. Entre ex-fumantes de cigarros combustíveis distantes, usuários de cigarros eletrônicos há 30 dias (9,3%; IC 95%, 4,0% -20,3%) e usuários de cigarros eletrônicos (6,7%; IC 95%, 4,0% -11,1%) significativamente mais probabilidade do que aqueles que nunca usaram cigarros eletrônicos (1,3%; IC 95%, 1,0% -1,8%) de ter recaído para fumar após 30 dias (P <0,001). Entre os que nunca fumaram, usuários de cigarros eletrônicos há 30 dias (25,6%; IC 95%, 17,8% -35,2%) e usuários de cigarros eletrônicos (13,9%; IC 95%, 10,5% -18,2%) foram significativamente mais prováveis do que aqueles que nunca usaram cigarros eletrônicos (2,1%; IC 95%, 1,7% -2,5%) [25].

Em modelos multivariados ajustados, ex-fumantes de cigarros combustíveis que já experimentaram um cigarro eletrônico (OR = 3,3; IC de 95%, 1,6-6,7) e aqueles que relataram uso de cigarro eletrônico nos últimos 30 dias (OR = 5,2;

Parecer USP - OS 03/2022 - PARTE II GGTAB (Iniciação) (2783475) SEI 25351.911221/2019-74 / pg. 3974

IC 95%, 1,6-16,3) foram significativamente mais prováveis do que aqueles que nunca usaram e-cigarros de ter recaído para fumar cigarros combustíveis por 30 dias. Os adultos mais jovens eram mais prováveis do que os adultos mais velhos (OR = 4,0; IC 95%, 1,7-9,6), e os adultos que viviam em casas com proibição parcial do fumo eram mais prováveis do que os adultos em lares sem fumo (OR = 4,0; IC 95% , 1,7-9,6), para recaída ao fumar cigarros combustíveis [25].

Os participantes deste estudo são do Metropolitan Longitudinal Finland (MetLoFIN), um estudo longitudinal com 12.248 crianças na área metropolitana de Helsinque, na Finlândia [26].

No início do estudo, 24,9% (n = 839) dos adolescentes haviam experimentado ou usado cigarros eletrônicos de nicotina e 39,4% (n = 1309) haviam tentado fumar, enquanto as proporções eram 40,4% (n = 1405) e 55,8% (n = 1928) no seguimento, respectivamente. Desses 70,6% (n = 2373) que não haviam experimentado e-cigarros no início do estudo, 75,9% (n = 1801) não tinha experimentado e-cigarros durante o seguimento; 18,4% (n = 436) experimentaram cigarros eletrônicos de nicotina; e 5,7% (n = 136) experimentaram apenas cigarros eletrônicos sem nicotina. Na pesquisa de seguimento, 2,1% (n = 73) dos adolescentes relataram o uso diário de cigarros eletrônicos de nicotina e 6,8% (n = 235) relataram o uso de cigarros eletrônicos de nicotina mais de 20 vezes, mas não eram usuários diários, e 6,8% (n = 236) dos alunos eram fumantes diários [26].

Daqueles que nunca fumaram na linha de base que experimentaram ou usaram cigarros eletrônicos de nicotina na pesquisa de linha de base (n = 103), 8,7% (n = 9) se tornaram fumantes diários durante o acompanhamento em comparação com 0,8% (n = 15) dos que não experimentaram e-cigarros (n = 1.820) (p <0,001). A experimentação de linha de base ou o uso de cigarros eletrônicos de nicotina foi significativamente associado ao tabagismo diário de acompanhamento na pesquisa de acompanhamento (AOR 2,92; IC de 95% 1,09–7,85) [26].

Parecer USP - OS 03/2022 - PARTE II GGTAB (Iniciação) (2783475) SEI 25351.911221/2019-74 / pg. 3975

Este estudo examinou as associações entre a suscetibilidade ao cigarro eletrônico na linha de base e o início e o uso de cigarros e cigarros eletrônicos nos últimos 30 dias, bem como o início da maconha e do álcool um ano depois, após ajuste para outros fatores de risco e fatores de confusão sociodemográficos. A amostra do estudo consistiu em 5156 jovens nacionalmente representativos (12-17 anos) que completaram ambas as ondas 1 (2013-2014) e 2 (2014-2015) do estudo Population Assessment of Tobacco and Health (PATH) e nunca foram usuários de tabaco, maconha e álcool na onda 1. Os jovens que eram suscetíveis a e-cigarros tinham chances aumentadas de iniciar e-cigarros (OR ajustado: 2,22, IC 95%: 1,55-3,18), maconha (aOR: 1,66, IC 95%: 1,12-2,46), e álcool (aOR: 1,61, IC 95%: 1,26-2,06) entre as ondas, bem como relatos anteriores de uso de cigarro eletrônico em 30 dias (aOR: 3,64, IC 95%: 1,93-6,89) na onda 2. Além disso, a suscetibilidade ao cigarro, mas não a suscetibilidade ao cigarro eletrônico, foi associada à iniciação do cigarro (aOR: 3,36, IC de 95%: 1,95-5,82) e após o uso de 30 dias (aOR: 2,83, IC de 95%: 1,34-5,97) [27].

A Pesquisa Nacional de Tabaco para Jovens de 2014 e 2015 (NYTS) obteve uma amostra transversal nacionalmente representativa de alunos do ensino fundamental e médio (6ª a 12ª séries com idade variando de 12 a 19 anos) [28].

Um total de 39.718 adolescentes participaram do NYTS de 2014 e 2015 com 11.047 (28,3%) usuários na vida e 4181 (10,6%) usuários atuais de cigarros, charutos ou tabaco sem fumaça. Um total de 2.477 (6,2%), 5.057 (12,7%), 1.521 (15,0%) e 1.055 (2,7%) relataram e-cigarros, cigarros, charutos e tabaco sem fumaça, respectivamente, como seu método de iniciação do tabaco. Os iniciantes de cigarro eletrônico eram mais propensos a ser mais jovens do que outros iniciantes de produtos de tabaco (15,1 anos vs. 15,6, 16,1 e 15,8 anos para cigarros, charutos e tabaco sem fumaça - $p < 0,05$, respectivamente). Houve uma porcentagem maior de hispânicos / latinos que iniciaram o uso do tabaco por meio de cigarros eletrônicos (26,9%) em comparação com aqueles que iniciaram por meio de outros produtos do tabaco (23,1% dos cigarros, 15,8% dos charutos e 8,7% do tabaco sem fumaça), mas isso não foi observado entre negros ou brancos. Um terço dos iniciantes de cigarro eletrônico eram

Parecer USP - OS 03/2022 - PARTE II GGTAB (Iniciação) (2783475) SEI 25351.911221/2019-74 / pg. 3976

estudantes do ensino médio, o que é maior do que as proporções para iniciantes de cigarro (22,6%), charutos (13,5%) e tabaco sem fumaça (21,3%) [28].

Dos 39.718 participantes, 8.887 (23,4%) e 3.973 (10,3%) relataram uso na vida e atual de cigarros eletrônicos, respectivamente. Uma porcentagem maior de hispânicos e brancos eram usuários atuais de cigarros eletrônicos, em comparação com outros grupos raciais / étnicos. Estudantes do ensino médio e do sexo masculino eram mais propensos a serem usuários de cigarro eletrônico ao longo da vida e atuais em comparação com os do ensino médio e do sexo feminino (p <0,001) [28].

Houve associações significativas entre o início do uso de tabaco por meio de cigarros eletrônicos e o uso atual de cigarros (AOR 2,7; 1,9–4,0, p <0,001), charutos (AOR 1,7; 1,2–2,4, p <0,01), tabaco sem fumaça (AOR 3,4 ; 2,2–5,4, p <0,001) e quaisquer produtos de tabaco (AOR 4,4; 3,5–5,6, p <0,001) em comparação com “nunca” usuários de tabaco [28].

Notavelmente, o uso doméstico de cigarro eletrônico foi associado ao uso de cigarro ao longo da vida (AOR 1,8, p <0,01) e atual (AOR 2,2, p <0,001), e ao longo da vida (AOR 1,5, p <0,01) e uso atual de charuto (AOR 1,7, p <0,01). Como esperado, o uso doméstico de cigarro foi associado ao uso na vida (AOR 1,7, p <0,001) e ao uso atual (AOR 2,1, p <0,001) de cigarros entre adolescentes[28]

Usuários de cigarros eletrônicos ao longo da vida e atuais (independentemente do método de iniciação) foram consistentemente mais propensos a serem usuários de cigarros, charutos, tabaco sem fumaça ou pelo menos um dos três produtos em comparação com os não usuários de cigarros eletrônicos. A associação do uso de cigarro eletrônico na vida e no momento com o uso atual e ao longo da vida dos produtos de tabaco examinados foi significativa após o ajuste para outros fatores de risco [28].

Os dados foram reunidos a partir de 3 estudos de coorte prospectivos na Califórnia e em Connecticut (linha de base: 2013-2014; acompanhamento: 2014-

Parecer USP - OS 03/2022 - PARTE II GGTAB (Iniciação) (2783475) SEI 25351.911221/2019-74 / pg. 3977

2016; N = 6258). Modelos de regressão foram usados para avaliar a associação do uso de cigarro eletrônico (nunca ou sempre) com a frequência de uso de cigarro no seguimento (experimental: iniciação, mas sem uso após 30 dias; infrequente: 1-2 dos últimos 30 dias; frequente: 3-5 ou mais nos últimos 30 dias). Modelos de regressão também foram usados para avaliar as transições entre o uso de produto único ou duplo na linha de base de cada vez ou após 30 dias, e o uso de produto único ou duplo após 30 dias no seguimento. Entre os que nunca fumaram, os usuários de cigarros eletrônicos tiveram maiores chances de experimentação subsequente (odds ratio [OR] = 4,58; intervalo de confiança de 95% [IC]: 3,56-5,88), infrequente (OR = 4,27; IC 95%: 2,75-6,62) ou frequente (OR = 3,51; IC95%: 1,97-6,24) de uso de cigarro. O uso de cigarro exclusivo na linha de base após 30 dias foi associado a maiores chances de seguimento do uso de cigarro exclusivo ou duplo produto do que do uso exclusivo de cigarro eletrônico [(29)].

Uma pesquisa longitudinal com 1.152 jovens de 11 a 18 anos foi conduzida. No início do estudo, 19,8% já foram fumantes e 11,4% foram usuários de cigarros eletrônicos. Os entrevistados que já foram usuários de cigarros eletrônicos (vs. nunca usuários, 53% vs. 8%, odds ratio [OR] = 11,89, intervalo de confiança de 95% [IC] = 3,56-39,72) e aumentaram seu uso de cigarros eletrônicos (vs. não, 41% vs. 8%, OR = 7,89, IC 95% = 3,06-20,38) foram mais propensos a iniciar o tabagismo. Os entrevistados que já fumaram (vs. nunca fumaram, 32% vs. 4%, OR = 3,54, IC de 95% = 1,68-7,45) e aumentaram o tabagismo (vs. não fumaram, 34% vs. 6%, OR = 5,79 , 95% CI = 2,55-13,15) eram mais propensos a iniciar o uso do cigarro eletrônico. Houve um efeito direto de cada uso do cigarro eletrônico na iniciação do tabagismo (OR = 1,34, IC 95% = 1,05-1,72) e do tabagismo na iniciação do cigarro eletrônico (OR = 1,08, IC 95% = 1,01-1,17); e-cigarro e aumento do tabagismo, respectivamente, não mediaram esses efeitos[(30)].

Em duas coortes de adolescentes holandeses (Coorte I n = 6819, idade média = 13,8 DP = 1,1, 48,2% mulheres; Coorte II n = 2758, idade média = 17,3 DP = 1,8, 61,3% mulheres), investigou-se o uso de E-cigarros com nicotina, E-cigarros sem nicotina e narguilé. A prevalência de uso constante foi de 13,7% para

Parecer USP - OS 03/2022 - PARTE II GGTAB (Iniciação) (2783475) SEI 25351.911221/2019-74 / pg. 3978

cigarros eletrônicos com nicotina, 29,4% para cigarros eletrônicos sem nicotina e 22,1% para narguilé na Coorte I e 12,3, 27,6 e 45,3%, respectivamente, na Coorte II. Os fumantes já haviam experimentado produtos de tabaco alternativos com mais frequência do que os fumantes “nunca”. Entre adolescentes que nunca fumaram no início do estudo, o uso de tabaco alternativo previu fumar 6 meses depois (cigarros eletrônicos com nicotina OR 11,90 IC 95% 3,36-42,11; cigarros eletrônicos sem nicotina OR 5,36 IC 95% 2,73-10,52; narguilé OR 5,36 IC 95% 2,78-10,31). Essa associação foi mais forte para adolescentes com baixo risco inicial de fumar. Fazer experiências com produtos alternativos de tabaco é comum entre os jovens holandeses. O uso alternativo do tabaco prediz (futuro) o tabagismo, especialmente entre adolescentes com baixa propensão a fumar[31].

O tabagismo foi iniciado por 47,7% dos usuários de cigarros eletrônicos e 10,2% dos não usuários (P = 0,001). Em modelos multivariados totalmente ajustados, o uso de cigarro eletrônico no início do estudo foi independentemente associado ao início do tabagismo aos 18 meses (odds ratio ajustado, 6,8; intervalo de confiança de 95%, 1,7-28,3) [57]. O uso de cigarro eletrônico na linha de base foi independentemente associado ao início do tabagismo tradicional aos 18 meses[32].

Os participantes foram 2.558 alunos envolvidos nas primeiras quatro ondas do projeto Marketing e Promoções nas Faculdades do Texas (Projeto M-PACT). O Projeto M-PACT é um estudo de vigilância de resposta rápida, coletando dados a cada seis meses de uma coorte de 5.482 alunos que frequentam uma das 24 faculdades no Texas [33].

No geral, 11% (n = 282) dos participantes naïve do cigarro da onda 1 relataram o início do cigarro na onda 4. Uma proporção significativamente maior de usuários de DEFs da onda 1 relatou ter iniciado o uso do cigarro na onda 4 (20,1%; n = 114) em comparação com a onda 1 de usuários não DEFs (8,4%; n = 168) (p <0,001) [33].

Parecer USP - OS 03/2022 - PARTE II GGTAB (Iniciação) (2783475) SEI 25351.911221/2019-74 / pg. 3979

No entanto, os participantes que iniciaram o uso do cigarro na onda 4 eram mais prováveis do que aqueles que não eram suscetíveis ao uso do cigarro na onda 1, têm pelo menos um membro da família que usou tabaco durante a infância, pelo menos um amigo que usou cigarros na onda 1, usar pelo menos um outro tipo de produto do tabaco na onda 1 e relatar o uso de DEFs na onda 1 [33].

Mesmo depois de levar em consideração todas as outras variáveis do estudo, o uso de DEFs da onda 1 foi associado a 1,36 maior chance de iniciação do cigarro. As variáveis da onda 1 de suscetibilidade ao cigarro, uso de tabaco na família, uso de cigarro por amigos e outro uso de tabaco também foram positivamente associadas à iniciação do cigarro. Observe que a suscetibilidade ao cigarro e outro uso de tabaco foram preditores mais fortes da iniciação do cigarro do que o uso de DEFs da onda 1. Entre os alunos que não usaram outros produtos de tabaco na onda 1, o uso de DEFs (OR = 2,26; IC = 1,35-3,76) previu maiores chances de iniciação ao cigarro, mas entre os usuários de outros produtos do tabaco, o uso de DEFs (OR = 1,13; IC = 0,81–1,58) não previu maiores chances de iniciação do cigarro. Assim, os alunos que relataram o uso exclusivo de DEFs, e nenhum outro produto, aumentaram o risco de iniciação do cigarro até 1,5 ano depois, em comparação com os não usuários de tabaco [33].

Os dados foram de 2.836 adolescentes (com idades entre 13-14 anos no início do estudo) em 20 escolas na Inglaterra. No início do estudo, os níveis de monóxido de carbono no ar expirado, auto relato de e-cigarro e uso de cigarro, sexo, idade, amigos e família tabagismo, crenças sobre o uso de cigarro e porcentagem de receber refeições escolares gratuitas (medida de status socioeconômico) foram avaliados. No acompanhamento de 12 meses, o uso de cigarro auto relatado foi avaliado e validado pelos níveis de monóxido de carbono na respiração [34].

No início do estudo, 34,2% dos adolescentes relataram já usar cigarros eletrônicos (16,0% usaram apenas cigarros eletrônicos). O uso inicial de cigarros eletrônicos foi fortemente associado à iniciação subsequente (n = 1726; OR 5,38, IC 95% 4,02 a 7,22) [34].

Parecer USP - OS 03/2022 - PARTE II GGTAB (Iniciação) (2783475) SEI 25351.911221/2019-74 / pg. 3980

Este é o primeiro estudo a relatar relações prospectivas entre o uso de cigarros eletrônicos e o início e aumento do uso de cigarros entre adolescentes do Reino Unido. O uso constante de cigarros eletrônicos foi fortemente associado à iniciação, mas mais modestamente relacionado ao aumento do uso do cigarro(34).

Usando cinco ondas da Avaliação Populacional de Tabaco e Saúde (2013–2019), estimamos modelos para examinar a associação entre o início do cigarro eletrônico variável no tempo e o subsequente início do tabagismo entre os jovens que não fumaram e nunca fumaram (12-17 anos) no início do estudo[76].

Entre 9.584 jovens no início do estudo, aqueles que iniciaram o uso de cigarros eletrônicos tiveram 2,4 vezes mais chances de iniciar subsequentemente o tabagismo do que os jovens que não iniciaram o uso de cigarros eletrônicos (razão de risco = 2,4, intervalo de confiança de 95% [IC] = 2,1, 2,7), depois de contabilizar a confusão dependente do tempo e o viés de seleção. Entre os jovens que iniciaram os cigarros eletrônicos, o vaping mais frequente foi associado a um maior risco de iniciação ao tabagismo (taxa de risco ≥3 dias/mês = 1,8, IC de 95% = 1,4, 2,2; 1–2 dias/mês = 1,2; IC de 95% = 0,93, 1,6 vs. 0 dias/mês). No nível da população dos EUA, estimamos que mais de meio milhão de jovens iniciaram o tabagismo devido ao uso anterior de cigarro eletrônico durante o acompanhamento. A associação entre vaping juvenil e tabagismo persistiu após a contabilização do fator de confusão dependente do tempo. Estimamos que o uso de cigarros eletrônicos seja responsável por uma parcela considerável da iniciação ao cigarro entre os jovens dos EUA[76].

Quatro províncias canadenses, Reino Unido e Austrália. População inteira de fumantes em cada país. O ano em que o vaping foi amplamente introduzido em cada país. Medidas de desfecho primário e secundário: o desfecho primário é o consumo de cigarros por adulto e o desfecho secundário é a prevalência de tabagismo entre adultos jovens. Com base nos níveis permitidos de nicotina, restrições à publicidade, vendas e acesso de cigarros eletrônicos e tributação, as jurisdições menos a mais restritivas foram, em ordem, Alberta, Ontário, Quebec e Colúmbia Britânica (todas no Canadá), Reino Unido e Austrália. Na maioria, mas não em todos, os ambientes onde o maior teor de nicotina era

Parecer USP - OS 03/2022 - PARTE II GGTAB (Iniciação) (2783475) SEI 25351.911221/2019-74 / pg. 3981

permitido em produtos vaping (66 mg/ml), a introdução do vaping levou a uma redução no consumo de cigarros per capita (Ontário: p=0,037, Quebec: p=0,007) ou em prevalência de tabagismo entre adultos jovens (homens de Alberta, p=0,027; homens de Quebec, p=0,008; mulheres de Quebec, p=0,008). No Reino Unido, onde o teor máximo de nicotina permitido em produtos vaping era de 20 mg/ml, a introdução do vaping desacelerou a tendência de declínio do tabagismo entre homens de 16 a 24 anos (p = 0,031) e 25 a 34 anos (p = 0,002) mas não no consumo de cigarros por adulto. Na Austrália, onde a nicotina não era permitida em cigarros eletrônicos, a introdução de cigarros eletrônicos desacelerou a tendência de declínio no consumo per capita de cigarros e na prevalência de tabagismo entre homens de 18 a 24 anos (consumo de cigarros: p=0,015, prevalência: p=0,044)[80].

Na Onda 1, os participantes tinham entre 12 e 15 anos, metade eram do sexo feminino, metade eram brancos e todos eram virgens de tabaco. Entre os 414 usuários exclusivos de cigarro eletrônico da Onda 2, 46 (11,1%) começaram a fumar, 16 (3,9%) relataram uso de cigarro P30D, 365 (88,2%) relataram não usar cigarro e 3 estavam com valores ausentes na Onda 3. Entre os 46 usuários exclusivos de cigarros da Onda 2, 16 (34,8%) relataram uso de cigarro P30D na Onda 3. Entre os 5.849 participantes que nunca fumaram na Onda 2, 135 (2,3%) começaram a fumar cigarros, 52 (0,89%) relataram uso de cigarros P30D, e 5.703 (97,5%) relataram não fumar na Onda 3[83].

Questão 1, “Qual seria a mudança no risco de uso subsequente de cigarro combustível se o usuário não tivesse usado ENDS?” Os resultados da regressão logística ponderada indicaram uma associação positiva entre o uso anterior de cigarro eletrônico e o início subsequente do cigarro combustível, OR = 3,42, IC 95% = (1,99, 5,93) e uso de cigarro combustível P30D, OR = 2,88, IC 95% = (1.22, 6.86), no ano seguinte[83].

Questão 2, “Qual seria a mudança no risco de uso subsequente de cigarro combustível se o usuário não tivesse usado um cigarro combustível?” O uso de cigarros combustíveis na vida foi associado a quase 26 vezes o risco de uso

Parecer USP - OS 03/2022 - PARTE II GGTAB (Iniciação) (2783475) SEI 25351.911221/2019-74 / pg. 3982

subsequente de cigarros combustíveis atuais, OR = 25,79, IC 95% = (9,68, 68,72), no ano seguinte[83].

A amostra é extraída do Truth Longitudinal Cohort, um coorte longitudinal baseado em probabilidade de jovens e jovens adultos recrutados com idades entre 15 e 21 anos e pesquisados a cada seis meses. A amostra para este estudo foi definida como aqueles que nunca usaram charutos, charutos pequenos ou cigarrilhas (CLCCs) e uso atual de CLCCs com sabor em 2017 (N = 5586). Os resultados foram as chances de (1) iniciar qualquer uso de CLCC e (2) relatar o uso atual (nos últimos 30 dias) de CLCCs com sabor de 2018 até o final de 2019. O principal preditor foi o uso de cigarros eletrônicos até 2018. As chances de iniciar um CLCC foi maior para aqueles que já usaram JUUL (OR: 3,30, $p < 0,001$) ou eram usuários atuais de outro tipo de cigarro eletrônico em 2018 (OR: 3,57, $p < 0,001$). A chance de iniciar o CLCC também foi maior para aqueles que já usaram cigarros combustíveis (OR: 1,62, $p < 0,05$), eram fumantes atuais (OR: 3,12, $p < 0,001$) ou usaram maconha (OR: 1,92, $p < 0,001$) até 2018. O uso de cigarro eletrônico ocorrido até 2018 foi associado a maiores chances de uso atual de CLCCs com sabor em comparação com CLCCs sem sabor (usuários de JUUL: OR: 2,57, $p < 0,01$; usuários atuais de algum outro cigarro eletrônico: OR: 3,06, $p < 0,05$). Este estudo levanta novas preocupações sobre os efeitos do uso de cigarros eletrônicos no uso subsequente de tabaco combustível. As restrições aos CLCCs devem ser consideradas em conjunto com as políticas atuais destinadas a reduzir a epidemia de vaping juvenil[96].

O desenho longitudinal incluiu inquéritos de acompanhamento inicial (n=2839) e de 6 meses (n=1276) e 12 meses (n=1025) entre uma coorte escolar (idade média: 13,62). Dez escolas secundárias foram recrutadas como uma amostra de conveniência. as análises envolveram (1) associações de uso de cigarro eletrônico na linha de base e subsequente tabagismo entre os que nunca fumaram; (2) associações de frequência de uso de cigarro eletrônico no início do estudo e frequência de tabagismo no acompanhamento; e (3) a associação de tabagismo basal e subsequente uso de cigarros eletrônicos entre não usuários de cigarros eletrônicos. Achados consistentes com achados anteriores, o uso inicial de cigarro eletrônico foi associado a maiores chances de fumar tabaco em

Parecer USP - OS 03/2022 - PARTE II GGTAB (Iniciação) (2783475) SEI 25351.911221/2019-74 / pg. 3983

6 meses (OR = 1,89; IC 95% 1,05 a 3,37) e 12 meses (OR = 5,63; IC 95% 3,04 a 10,42) de acompanhamento. O uso mais frequente de cigarros eletrônicos no início do estudo foi associado ao tabagismo mais frequente nos acompanhamentos. O tabagismo basal foi associado ao uso subsequente de cigarro eletrônico (OR = 3,10; IC 95% 1,58 a 6,06 em ambos os acompanhamentos). Nosso estudo replicou a relação positiva entre o uso de cigarros eletrônicos e o tabagismo em ambas as direções para adolescentes. Isso pode significar que a porta de entrada funciona em duas direções, que o uso de cigarro eletrônico e tabaco compartilha fatores de risco comuns ou que ambos os mecanismos se aplicam[99].

Uma pesquisa representativa transversal em todo o país realizada em 2017 na França. Adolescentes franceses (n = 24.111) com idades entre 17 e 18,5 anos, que já haviam experimentado cigarros eletrônicos ou tabaco. A exposição foi definida como a primeira experimentação de cigarros eletrônicos (seguida ou não pela experimentação de tabaco), o desfecho como tabagismo diário no momento da coleta de dados. Sexo, idade, alfabetização, nível socioeconômico, pré-exposição repete anos escolares e experimentação de embriaguez, 3 drogas lícitas e 8 ilícitas foram ajustadas. As incertezas sobre a sequência de eventos que definem a exposição foram tratadas pela definição de três padrões de exposição, para evitar um viés de classificação incorreta. A exposição reduziu o risco de transição para o tabagismo diário: RR = 0,58, intervalo de confiança de 95% (IC) = 0,54, 0,62. Este efeito aumentou de forma linear com a idade na exposição (RR = 0,87, IC 95% = 0,78; 0,98 por 1 ano, P < 0,001): de RR = 1,30, IC 95% = 1,09; 1,54 aos 9 anos para RR = 0,38, IC 95% = 0,32; 0,45 aos 17 anos. Experimentar cigarros eletrônicos primeiro (em oposição ao tabaco primeiro) parece estar associado a uma redução no risco de tabagismo diário entre adolescentes franceses de 17 a 18,5 anos, mas esse risco varia negativamente com a idade na experimentação, e os primeiros experimentadores de cigarros eletrônicos correm maior risco. As transições do tabagismo para o uso de ENDS provavelmente envolverão um uso duplo considerável, que provavelmente será dinâmico e potencialmente sustentado por vários meses. Aconselhar as pessoas que desejam mudar para o uso exclusivo de ENDS a perceber essa variabilidade como típica e a persistir em

Parecer USP - OS 03/2022 - PARTE II GGTAB (Iniciação) (2783475) SEI 25351.911221/2019-74 / pg. 3984

suas tentativas de parar de fumar, mesmo que seu progresso pareça lento e incerto, pode reformular a forma como abordam a aceitação dos ENDS. Gerenciar as expectativas enquanto mantém a autoeficácia e a motivação para parar de fumar pode se beneficiar do apoio sustentado para a cessação. Pesquisas adicionais que examinem os fatores associados à transição bem-sucedida podem ajustar esse conselho, potencialmente permitir transições mais diretas e ajudar as pessoas a passar do uso de ENDS para a abstinência[102].

Os participantes foram inscritos no Buckeye Teen Health Study de janeiro de 2015 a junho de 2016 e responderam a pesquisas a cada seis meses durante dois anos. Todos os participantes tinham entre 11 e 16 anos no início do estudo e eram do sexo masculino, pois o objetivo do estudo dos pais era medir os preditores do uso de tabaco sem fumaça (SLT) (que é mais prevalente entre os homens). No início do estudo, os participantes viviam na área urbana de Franklin County, Ohio (N = 708) ou em um dos nove condados rurais de Appalachian Ohio (N = 512). Os jovens do sexo masculino tinham em média 14 anos de idade no momento da inscrição no estudo e 69,2% eram brancos não hispânicos. A maioria dos participantes foi recrutada usando amostragem probabilística baseada em endereço (N = 991), e o restante foi recrutado usando métodos de amostragem por conveniência (N = 229), incluindo anúncios em jornais, recrutamento em eventos da comunidade e panfletos afixados na comunidade[105].

O tamanho da amostra analítica nos conjuntos de dados imputados após a correspondência do escore de propensão variou de 348 a 387 para análises de incidência de cigarro (N = 116 a 129 usuários de cigarro eletrônico; N = 101 a 126 cigarros iniciados já usados) e de 435 a 486 para SLT análises de incidência (N = 145 a 162 usuários de cigarro eletrônico; N = 108 a 131 iniciaram o uso de SLT). A diferença nos tamanhos das amostras entre as análises de cigarro e SLT deveu-se a mais participantes iniciando e-cigarros e cigarros na mesma idade e, portanto, sendo removidos da análise[105].

Em comparação com jovens do sexo masculino que nunca usaram cigarros eletrônicos, aqueles que usaram cigarros eletrônicos tiveram mais de duas vezes

Parecer USP - OS 03/2022 - PARTE II GGTAB (Iniciação) (2783475) SEI 25351.911221/2019-74 / pg. 3985

mais chances de iniciar subsequentemente o tabagismo (RR = 2,71; intervalo de confiança [IC] de 95%: 1,89, 3,87) e uso de SLT (RR = 2,42; IC 95%: 1,73, 3,38). Eles também estavam em risco aumentado de iniciar o tabagismo atual (RR = 2,20; IC 95%: 1,33, 3,64) e uso de SLT (RR = 1,64; IC 95%: 1,01, 2,64)[105].

Os participantes incluíram membros de um painel longitudinal nacional de jovens e adultos jovens de 15 a 27 anos que, em 2017, relataram nunca ter usado um produto contendo nicotina (n = 3.360). As análises de regressão logística avaliaram as associações entre o uso de cigarro eletrônico autorreferido pelos participantes em 2018 e o uso de cigarro, uso atual de cigarro e uso atual de cigarro eletrônico em 2019, após o controle de variáveis demográficas e psicossociais. Em comparação com aqueles que nunca usaram cigarro eletrônico, aqueles que relataram uso de cigarro eletrônico em 2018 tiveram chances significativamente maiores de usar cigarro (aOR = 7,29, IC 95% [4,10, 12,97]), uso atual de cigarro (aOR = 8,26, 95% CI [3,17, 21,53]) e uso atual de cigarro eletrônico (aOR = 9,70, 95% CI [6,41, 14,69]) um ano depois, em 2019. Essas descobertas mostram que o estilo pod mod, cigarros eletrônicos contendo nicotina sujeitam os jovens usuários aos mesmos riscos de transição para cigarros combustíveis que seus predecessores anteriores e menos eficientes. É necessária uma forte regulamentação de todos os produtos de nicotina, incluindo cigarros eletrônicos, para evitar a trajetória do cigarro eletrônico para o uso de cigarro entre jovens e adultos jovens[111].

Usando dados de 2018–2019, este estudo é o primeiro a acompanhar jovens sem experiência com nicotina desde a iniciação de cigarros eletrônicos no estilo pod mod e observar sua probabilidade de fumar ou usar cigarros eletrônicos continuados. Concluímos que, para muitos jovens, a história natural do uso de cigarros eletrônicos envolve o uso sustentado de cigarros eletrônicos e uma transição para produtos de tabaco combustíveis. Esses resultados falam sobre a urgência de ações regulatórias federais que reduzam o apelo dos cigarros eletrônicos aos jovens, incluindo tanto o design do produto quanto as atividades de marketing dos fabricantes de cigarros eletrônicos. Impedir o acesso dos jovens aos cigarros eletrônicos é imperativo, assim como abordar as crescentes normas sociais de uso de cigarros eletrônicos entre os jovens. Esses resultados

Parecer USP - OS 03/2022 - PARTE II GGTAB (Iniciação) (2783475) SEI 25351.911221/2019-74 / pg. 3986

fornecem informações críticas para informar a comunicação em saúde sobre as implicações do uso de cigarros eletrônicos, visando pais, educadores e público jovem e adulto jovem[111].

Este estudo teve como objetivo determinar a associação entre o uso de cigarros eletrônicos ao longo da vida e o subsequente início do tabagismo entre mulheres australianas não fumantes com idade entre 20 e 27 anos. O estudo atual usou dados (n = 5398) da terceira (2015) e quarta (2016) pesquisas coletadas de uma coorte de mulheres australianas nascidas em 1989–1995 que participaram do Australian Longitudinal Study on Women's Health. A regressão logística multivariada foi usada para identificar a associação entre o uso de cigarro eletrônico ao longo da vida na pesquisa inicial e o início do tabagismo (fumou 100 cigarros ou mais no último ano) no ajuste de acompanhamento para possíveis fatores de confusão. Os efeitos foram expressos como odds ratio com intervalo de confiança de 95%. A idade média (± DP) dos participantes do estudo no início do estudo (terceira pesquisa) foi de 22,5 (±1,7). O uso de cigarro eletrônico no início do estudo foi positivamente associado ao início do tabagismo no acompanhamento (odds ratio ajustado 3,71; intervalo de confiança de 95% 2,33, 5,93). História de depressão, consumo excessivo de álcool e maior pontuação de adversidade na infância também foram fatores de risco para iniciação subsequente ao tabagismo no acompanhamento. Este estudo identificou uma forte associação entre o uso de cigarro eletrônico e o subsequente início do tabagismo. Aplicar a restrição existente de venda e fornecimento de e-líquido contendo nicotina é essencial para evitar que os nunca fumantes se viciem em nicotina por meio de cigarros eletrônicos[112].

Uma grande preocupação em relação ao tabaco não-cigarro ou produtos de nicotina (NCTNPs) é se eles facilitam ou atenuam o uso geral de tabaco ou nicotina. Examinamos transições longitudinais de cigarros e sistemas eletrônicos de entrega de nicotina (ENDS) construindo uma coorte retrospectiva com base nos dados de recordação de uma amostra transversal. Usando a Pesquisa de Comportamento de Risco Juvenil da Coreia, construímos dados transversais de 59.576 adolescentes em dados de coorte retrospectivos. Os participantes foram categorizados em 4 estados mutuamente exclusivos de uso de tabaco ou

Parecer USP - OS 03/2022 - PARTE II GGTAB (Iniciação) (2783475) SEI 25351.911221/2019-74 / pg. 3987

nicotina. Usamos um modelo de Markov multiestado para identificar transições entre os estados para calcular as taxas de intensidade de transição (TIRs) e examinamos o uso atual de tabaco ou produtos de nicotina para avaliar os efeitos de entrada para os cigarros e se o uso de ENDS ajuda os adolescentes a parar de fumar. Comparado com nunca usar, o uso de ENDS foi associado a um risco aumentado de iniciar o uso de cigarros (TIR = 6,8; IC 95%: 4,5–10,2). O risco de transição do uso de cigarros para ENDS, em comparação com nunca uso para ENDS, foi ainda mais pronunciado (TIR = 44,1; IC 95%: 34,1–56,9). A prevalência de tabagismo atual foi maior entre aqueles que começaram a ENDS do que os cigarros, em comparação com aqueles que começaram o uso de cigarros sem experimentar a ENDS (43,1% vs. 35,8%). Além disso, 27,8% (IC 95%: 23,6–32,0%) dos adolescentes que experimentaram cigarros primeiro e depois mudaram para ENDS eram usuários atuais de cigarros, e 46,4% (IC 95%: 42,1–51,1%) desses adolescentes eram usuários atuais de cigarros e ENDS. Com base nos dados recordatórios de uma amostra transversal, demonstramos que a experimentação de ENDS aumenta a probabilidade de iniciar o tabagismo. Uma parcela significativa desses adolescentes continua a fazer uso do cigarro. Além disso, aqueles que experimentaram cigarros então ENDS também continuam fumando cigarros ou ambos os cigarros e ENDS. Sugerimos políticas abrangentes de controle do tabaco para todos os produtos de tabaco/nicotina e monitoramento do momento do início do NCTNP em pesquisas transversais[115].

Questão 2

Existem evidências de quais são os motivos da experimentação dos DEF?

Dos 5.821 participantes avaliados para elegibilidade, 3.113 preencheram o questionário de linha de base e consentiram em participar do estudo. A amostra final era composta principalmente por homens, em sua maioria brancos, e a maioria tinha uma renda familiar inferior a US $ 30.000. Os participantes fumavam há mais de uma década em média antes de usarem cigarros eletrônicos. Antes da vaporização, a maioria dos participantes relatou fumar entre 16 e 20 cigarros por dia e relatou fumar o primeiro cigarro do dia nos primeiros 5 minutos. Após a vaporização, mais da metade dos participantes

Parecer USP - OS 03/2022 - PARTE II GGTAB (Iniciação) (2783475) SEI 25351.911221/2019-74 / pg. 3988

fumava 10 cigarros ou menos por dia e a maioria relatou fumar o primeiro cigarro do dia entre 6 e 30 minutos após acordar. Menos de 1% da amostra estava usando NRT (n = 17 goma; n = 11 patch; n = 1 spray; e n = 9 pastilhas) [35].

Mais da metade da amostra indicou que começou a vaporizar mais de 2 anos antes, 68,1% começaram a vaporizar com o objetivo principal de parar ou reduzir o tabagismo, com outros 12,1% que começaram a vaporizar por causa de preocupações com a saúde do tabagismo. Os participantes relataram mais frequentemente o uso de cigarros eletrônicos diariamente, continuamente ao longo do dia, tomando entre 1 e 10 tragadas por sessão e usando concentrações de nicotina relativamente baixas (0–3 mg). O tipo de cigarro eletrônico usado com mais frequência foi o sistema de tanque recarregável [35].

O número de cigarros por dia diminuiu 42%, com 79% dos participantes relatando uma queda no tabagismo. Da mesma forma, a dependência com base no cigarro (HSI-cig) diminuiu de pré para pós-vaporização. No entanto, a frequência e dependência total do uso de nicotina (HSI-nic) aumentou do pré para o pós-vaporização. No geral, 71% da amostra relatou aumento na frequência de uso de nicotina, com o uso de nicotina por dia aumentando em 53%. Da mesma forma, 65% relataram aumento da dependência à nicotina [35].

A dependência de cigarro combustível pós-vaporização (HSI-cig) foi positivamente associada com menor escolaridade, mais anos de tabagismo, maior pré-vaporização HSI, menos vaporização de dias por mês e uso de E-líquidos com maior concentração de nicotina. Em relação ao HSI-nic, idade mais jovem, maior pré-vaporização de HSI, mais vaporização de dias por mês, mais vaporização por sessão de vaporização, uso de E-líquidos com maior concentração de nicotina e mais meses de uso de cigarros eletrônicos foram significativamente associados a maior nicotina total dependência [35].

A National Youth Tobacco Survey (NYTS) é uma pesquisa anual, nacionalmente representativa e auto administrada de alunos do ensino fundamental e médio dos EUA com idade igual ou superior a 9 anos [36].

Parecer USP - OS 03/2022 - PARTE II GGTAB (Iniciação) (2783475) SEI 25351.911221/2019-74 / pg. 3989

Os produtos de iniciação mais comuns foram os cigarros, seguidos de outros combustíveis, cigarros eletrônicos e outros tabacos não combustíveis. De 2014 a 2015, a iniciação com outro tabaco combustível e cigarros eletrônicos aumentou significativamente, com outras categorias de produtos permanecendo constantes. Os adolescentes do sexo masculino eram mais propensos do que as adolescentes do sexo feminino a ter usado outro tabaco não combustível primeiro, e vice-versa para cigarros, mas no geral as estudantes do sexo feminino eram menos propensas do que os estudantes do sexo masculino a iniciar o uso de qualquer produto. Adolescentes negros não hispânicos tinham menor probabilidade de ter iniciado o uso do produto com cigarros, mas maior probabilidade de ter usado outro tabaco combustível primeiro. Os cigarros eletrônicos eram mais prováveis de serem usados primeiro por adolescentes hispânicos e outros tipos de tabaco não combustível por adolescentes brancos não hispânicos. No geral, os adolescentes com antecedentes não hispânicos eram menos propensos a usar qualquer produto primeiro [36].

Em comparação com os controles comportamentais, os adolescentes que iniciaram com cigarros eletrônicos foram menos propensos a ter fumado cigarros do que aqueles que usaram tabaco combustível não utilizado pela primeira vez (OR 0,48, IC 95% 0,40 a 0,57), outro tabaco não combustível (OR 0,32 , IC95% 0,26-0,39), aqueles que não tinham certeza ou forneceram uma resposta inconsistente (OR 0,50, IC 95% 0,42-0,60) e, por definição, aqueles que usaram cigarros primeiro [36].

Aqueles que usaram um cigarro primeiro eram mais propensos a já ter fumado um cigarro (por definição), ter passado dos 30 dias (OR 1,97, IC 95% 1,72 a 2,27) ou fumantes estabelecidos (OR 2,27, IC 95% 1,74 a 2,95) do que os controles correspondentes que não iniciaram o uso de cigarros. Da mesma forma, aqueles que haviam experimentado pela primeira vez outro tabaco combustível ou não combustível eram mais propensos do que os controles correspondentes a alguma vez ter fumado um cigarro (OR 1,32, IC 95% 1,13-1,58 e OR 1,29, IC 95% 1,03-1,62), com nenhuma diferença no tabagismo nos últimos 30 dias. Aqueles que iniciaram com outros produtos de tabaco combustíveis (mas não combustíveis) eram, no entanto, menos propensos a

Parecer USP - OS 03/2022 - PARTE II GGTAB (Iniciação) (2783475) SEI 25351.911221/2019-74 / pg. 3990

serem fumantes de cigarros do que os controles compatíveis (OR 0,71, IC 95% 0,51-0,98). Aqueles que iniciaram o uso de cigarros eletrônicos foram consistentemente menos prováveis do que os controles pareados de ter fumado um cigarro (OR 0,76, IC de 95% 0,62 a 0,93), estar nos últimos 30 dias (OR 0,71, IC de 95% 0,55 a 0,91) ou tabagista estabelecido (OR 0,26, IC 95% 0,13-0,51)[36].

A média de idade dos participantes foi de 20,4 (desvio padrão [DP] = 2,1) anos e 63,6% eram do sexo feminino. No geral, a divisão racial da amostra do estudo foi a seguinte: branco / caucasiano, 58,2%; asiático, 16,4%; mais de uma raça, 12,7%; negro / afro-americano, 10,9%, desconhecido, 1,8% [37].

Com relação aos comportamentos de uso de tabaco, 12 participantes (22%) relataram o uso atual (últimos 30 dias) de cigarros e nenhum uso de e-cigarro atual e foram considerados como tendo feito a transição para o tabagismo exclusivo. Quarenta e um participantes (75%) relataram tabagismo atual e uso de cigarro eletrônico e foram considerados como tendo progredido para o uso duplo de ambos os produtos do tabaco. Dois participantes (3%) relataram a transição do uso do cigarro eletrônico para o tabagismo, mas não relataram o uso atual de nenhum dos produtos. Mais da metade da amostra (64%) relatou fumar cigarros por mais de 5 dias nos últimos 30 dias, e a maioria (89,1%) dos participantes relatou fumar de 1 a 5 cigarros por dia. A maioria dos participantes (65,5%) relatou que seu cigarro eletrônico atual ou anterior preferido era um dispositivo tipo “pod” (cápsula), como a marca Juul, e sua concentração preferida de nicotina líquida variou de 1 a 5 mg / ml (40% dos participantes). Notavelmente, enquanto JUUL e outros cigarros eletrônicos tipo cápsula frequentemente são combinados com altas concentrações de nicotina líquida (por exemplo, 59 mg / ml para JUUL), a maioria da amostra indicada usando concentrações de nicotina líquida de 1–5 mg / ml. Uma possível explicação para essa contradição é que os participantes do estudo podem ter relatado erroneamente ou não ter conhecimento da concentração de nicotina em seu líquido, fenômeno relatado anteriormente com usuários de cigarros eletrônicos que usam a marca JUUL [37].

Parecer USP - OS 03/2022 - PARTE II GGTAB (Iniciação) (2783475) SEI 25351.911221/2019-74 / pg. 3991

Compartilhando com outras pessoas

As quatro afirmações neste cluster tiveram a classificação média de afirmações mais alta (M = 4,0; DP = 0,6). As declarações dentro deste grupo sugeriram que, em relação aos e-cigarros, os cigarros estão mais disponíveis (por exemplo, "as pessoas são mais propensas a carregar cigarros" e "os cigarros costumam estar em festas") e são mais comumente compartilhados entre jovens universitários. Uma declaração indicou que “É mais comum pedir a alguém um cigarro do que uma baforada de vapor”, sugerindo que compartilhar cigarros pode ser socialmente mais normativo do que compartilhar e-cigarros [37].

Coping psicológico

As oito afirmações dentro deste cluster também tiveram a classificação de afirmações média mais alta (M = 4,0; DP = 0,4). As declarações dentro deste grupo descreveram fumar cigarros para regulação emocional e gestão da saúde mental. Mais especificamente, as declarações descreviam o consumo de cigarros para aliviar o estresse, relaxar e se acalmar enquanto consumia álcool. Uma declaração indicou que “os cigarros proporcionam melhor alívio do estresse”. O tabagismo também foi descrito como um meio de controlar a depressão e a ansiedade e como uma pausa na escola e no trabalho [37].

Recurso de cigarro [37]

As cinco afirmações neste grupo descreveram o apelo, a curiosidade e a dependência do cigarro como razões para a transição para o tabagismo (M = 3,5; DP = 1,1). As declarações indicaram curiosidade e que os cigarros “pareciam atraentes” e os aspectos sensoriais do tabagismo (ou seja, “cheiro de fumaça”) como razões para a iniciação do tabagismo. Outras declarações descreveram aspectos do tabagismo indicativos de dependência, como "Eu anseio por cigarros quando bebo" e "Experimentei cigarros e me viciei".

Efeitos reforçadores dos cigarros [37]

O próximo grupo com classificação mais alta (M = 3,4; DP = 0,6) continha 12 afirmações relacionadas a estímulos sensoriais prazerosos e efeitos de reforço associados ao tabagismo, como "gosto", "golpe", "sensação de fumaça" e "zumbido" como razões para a transição. Diversas afirmações indicaram uma

Parecer USP - OS 03/2022 - PARTE II GGTAB (Iniciação) (2783475) SEI 25351.911221/2019-74 / pg. 3992

preferência pelos estímulos sensoriais e efeitos reforçadores produzidos pelos cigarros, como nas afirmações “Eles me deram um zumbido muito mais rápido e melhor do que “vapes” / cigarros eletrônicos”. Outras declarações sugeriram que alguns jovens adultos universitários buscam uma experiência diferente proporcionada pelo tabagismo: “Eu estava procurando por um prazer diferente [do que vapor]”.

Acessibilidade [37]

Este cluster continha oito afirmações (M = 3,3; DP = 0,7) que descreveram o tabagismo como sendo mais conveniente e menos caro em relação ao uso do cigarro eletrônico como razões para a transição. Os adultos jovens perceberam que fumar cigarros era conveniente porque os cigarros são mais fáceis de “comprar / acessar” e porque são “rápidos e fáceis de usar”. Outras declarações destacaram a inconveniência do uso de cigarro eletrônico, indicando que “Vaping tem muita manutenção”. Algumas afirmações indicaram que o consumo de cigarros foi uma consequência do não carregamento das baterias do cigarro eletrônico ou da falta de acesso ao líquido / cápsulas do cigarro eletrônico: “Eu estava sem suco / cápsulas de vapor, então experimentei um cigarro e comecei a fumar.” Finalmente, várias declarações implicaram que fumar cigarros é "mais barato do que “vapes” / cigarros eletrônicos".

Influência Social [37]

As 17 afirmações neste cluster (M = 3,1; DP = 0,7) descreveram razões que se relacionam a como os fatores sociais facilitaram a aceitação do tabagismo. Várias declarações indicaram a transição para o tabagismo por causa de amigos, pais / familiares e outras pessoas significativas que fumam cigarros, bem como a percepção de que "todos fumam cigarros". Por exemplo, uma afirmação indicou “Experimentei com amigos e comecei a fumar mesmo quando não estava com eles”. Outras declarações descreveram percepções sociais de fumar que indicavam que fumar cigarros é "socialmente aceitável”," punk / liberal / gratuito”, “acolhedor" e " mais frio do que vapor ". Outras declarações descreveram que o hábito de fumar pode facilitar a interação social: “Fumar é uma atividade social divertida” e “Fumar me apresentou a uma nova turma no campus”.

Parecer USP - OS 03/2022 - PARTE II GGTAB (Iniciação) (2783475) SEI 25351.911221/2019-74 / pg. 3993

Estigma Vaping [37]

Um dos menores grupos continha três afirmações (M = 2,7; DP = .1) que descreviam percepções sociais negativas e o estigma percebido relacionado ao uso de cigarro eletrônico como uma razão para a transição para o tabagismo. Uma declaração descreveu que os cigarros eletrônicos são para grupos de idades mais jovens (ou seja, "alunos do ensino médio"). Outras declarações descreveram o uso de cigarros eletrônicos como sendo “coxo” e não “mais legal”.

Deficiências de vaporização [37]

As três afirmações deste cluster tiveram a classificação de afirmações média mais baixa (M = 2,6; DP = 0,7). As declarações descreveram aspectos negativos do uso de e-cigarro (por exemplo, "golpes de vapor é muito poderoso") e um desejo de tentar algo diferente (por exemplo, "Queria ver como fumar era diferente de vaporizar"). Uma declaração indicou a crença de que “os cigarros são o menor de dois males”, possivelmente indicando que os cigarros eletrônicos são percebidos como mais prejudiciais do que os cigarros por alguns indivíduos[37]**.**

A análise de dados secundários para este estudo foi baseada na versão 2017 da Pesquisa Canadense de Álcool e Drogas de Tabaco (CTADS), patrocinada pela Health Canada e conduzida pela Statistics Canada a cada 2 anos. O CTADS é uma pesquisa nacional transversal que visa coletar dados sobre o uso de tabaco, álcool e drogas, e contribuir com o conhecimento sobre comportamentos de risco na população canadense, com foco específico nas populações mais jovens. Para o ciclo de 2017 do CTADS, a coleta de dados foi iniciada em 1º de fevereiro de 2017 e encerrada em 31 de dezembro de 2017. A população-alvo consistia em indivíduos com 15 anos ou mais e residentes nas 10 províncias canadenses [38].

A amostra total foi composta por 10.322 indivíduos, representando aproximadamente 4.443.600 canadenses com idades entre 15–24 anos. Entre eles, 6,2% relataram ter usado cigarros eletrônicos nos últimos 30 dias, enquanto 23,9% relataram já ter experimentado cigarros eletrônicos [38].

Parecer USP - OS 03/2022 - PARTE II GGTAB (Iniciação) (2783475) SEI 25351.911221/2019-74 / pg. 3994

Entre os usuários de 30 dias anteriores, 23,1% relataram usar cigarros eletrônicos todos os dias, enquanto 57,7% relataram usar cigarros eletrônicos ocasionalmente. Além disso, 72,5% dos usuários do último mês relataram ter nicotina em seu último cigarro eletrônico, e alguns dos principais motivos para o uso de cigarros eletrônicos nos últimos 30 dias incluíam: "Eles vêm nos sabores que eu gosto" (63,5% usuários anteriores a 30 dias e 42,4% nunca usuários), "Curioso - quero saber como tem gosto" (57,7% nos últimos 30 dias de usuários e 75,5% em todos os usuários)," Os cigarros eletrônicos são mais aceitáveis para não usuários de tabaco"(44,9% nos últimos 30 dias e 29,2% em todos os usuários)," Eles podem ser menos prejudiciais para as pessoas ao meu redor do que cigarros "(54,8% nos últimos 30 dias e 33,3% em todos os usuários), e "Eles podem ser menos prejudiciais para mim do que fumar cigarros" (54,0% nos últimos 30 dias usuários e 32,8% em todos os usuários) [38].

Dentre as variáveis de uso de substâncias, 25,5% dos usuários de drogas ilícitas e 17,3% dos usuários de maconha relataram uso de cigarro eletrônico nos últimos 30 dias. Além disso, 22,8% dos fumantes atuais nesta coorte relataram usar cigarros eletrônicos nos últimos 30 dias. Depois de ajustar para todas as outras variáveis, o uso de drogas ilícitas se aproximou da significância com o uso de cigarros eletrônicos nos últimos 30 dias (OR: 1,68, IC 95%: 1,0–2,4). Além disso, os usuários de maconha tinham 4,17 vezes mais probabilidade de serem usuários de cigarros eletrônicos em comparação com os não usuários de maconha (OR: 4,17, IC 95%: 2,6–6,7), assim como os usuários de álcool no ano anterior, em comparação com os não usuários de álcool (OR: 5,08, IC 95%: 2,9–9,0). Entre as variáveis de uso de tabaco, aqueles que eram de uma família fumante tinham 1,73 vezes mais probabilidade de relatar o uso de cigarro eletrônico no mês anterior (OR: 1,73, IC 95%: 1,1–2,6). Além disso, os fumantes atuais eram mais propensos a ter usado cigarro eletrônico nos últimos 30 dias, em comparação com aqueles que nunca fumaram (OR: 2,93, IC 95%: 1,8–4,7), assim como outros usuários de produtos de tabaco, em comparação com aqueles não usuários de produtos de tabaco (OR: 1,83 (1,0–3,3) [38].

Entre os fatores demográficos e de saúde, aqueles que tinham 15-17 anos tinham 4,95 vezes mais probabilidade do que seus colegas de 22-24 anos de ter

Parecer USP - OS 03/2022 - PARTE II GGTAB (Iniciação) (2783475) SEI 25351.911221/2019-74 / pg. 3995

usado cigarros eletrônicos nos últimos 30 dias (OR: 4,95, IC 95%: 3,1-7,9). Da mesma forma, 18–21 eram um pouco mais de duas vezes mais prováveis (OR: 2,08, IC 95%: 1,4–3,1) de serem usuários de cigarros eletrônicos em comparação com os de 22–24 anos. Além disso, os homens tinham 2,28 vezes mais probabilidade de serem usuários de cigarros eletrônicos em comparação com as mulheres (OR: 2,19, IC 95%: 1,5–3,4) [38].

No geral, a curiosidade sobre fumar e a vontade de fumar foram baixas. Os usuários atuais de cigarros eletrônicos eram significativamente mais curiosos sobre fumar e tinham vontade de fumar do que aqueles que nunca haviam usado um cigarro eletrônico. Um em cada cinco (22%) usuários de cigarros eletrônicos e três em cinco (60%) usuários atuais de cigarros eletrônicos pretendiam fumar um cigarro de tabaco nos próximos seis meses, em comparação com apenas 3% de “nunca” usuários [39].

O uso de cigarros eletrônicos sempre, e o uso atual de cigarros eletrônicos foram significativamente associados a todas as variáveis que avaliam a suscetibilidade ao uso do cigarro. O uso atual de cigarro eletrônico foi considerado o correlato mais importante da suscetibilidade ao tabagismo no modelo que avalia sua contribuição [39].

A pressão percebida para o uso de cigarros de tabaco foi considerada um moderador importante, afetando significativamente a força da relação entre (i) o uso de cigarro eletrônico e todas as três variáveis de suscetibilidade e (ii) uso atual de cigarro eletrônico e vontade de fumar. Em todos os casos, a relação entre o uso atual de cigarro eletrônico e a variável de suscetibilidade sob investigação foi mais forte entre aqueles que perceberam maior pressão de outras pessoas para fumar. As variáveis de desaprovação social, número de familiares que fumam e morar com alguém que fuma também atuaram como moderadores, embora entre menos relacionamentos [39].

Trezentos e oitenta e seis adolescentes foram selecionados, 229 foram considerados elegíveis e 180 concordaram em participar. Dos 180 que completaram uma pesquisa de linha de base, 173 adolescentes preencheram os

Parecer USP - OS 03/2022 - PARTE II GGTAB (Iniciação) (2783475) SEI 25351.911221/2019-74 / pg. 3996

critérios para usar um cigarro eletrônico pelo menos uma vez nos 30 dias anteriores e pelo menos 10 usos na vida. A amostra foi 75,1% do sexo masculino (N = 130), idade M = 16,6 (DP = 1,2), 61,8% Branco, 13,3% de raças / etnias múltiplas, 10,4% Asiático, 1,2% Afro-americano, 1,2% das Ilhas do Pacífico e 13,3% outra raça / etnia. A escolaridade da mãe era de 54,3% com diploma universitário ou superior, 39,9% com alguma faculdade ou menos e 5,8% desconhecida. As características dos participantes são amplamente consistentes com os dados demográficos de usuários adolescentes de cigarros eletrônicos (ou seja, maioria do sexo masculino, branco não hispânico, adolescentes mais velhos) [40].

As taxas de acompanhamento foram de 69,4% (N = 120) em 6 meses e 73,4% (N = 127) em 12 meses [40].

No acompanhamento de 12 meses, 80,3% da amostra continuou a usar cigarros eletrônicos, e o uso diário aumentou de 14,5% da amostra no início do estudo para 18,1% em 6 meses e 29,8% em 12 meses de acompanhamento [40].

Entre os usuários básicos de cigarros eletrônicos, o padrão mais comum foi o uso contínuo de cigarros eletrônicos apenas; no entanto, durante o acompanhamento de 12 meses, 28,8% (n = 30) também relataram o uso de cigarro combustível por 12 meses (n = 17,19,1% em 6 meses; n = 19, 20,7% em 12 meses). Entre aqueles que relataram uso duplo no início do estudo, 57,1% (n = 20) ainda usavam duplo após 12 meses, 31,4% (n = 11) relataram apenas o uso de cigarro eletrônico e nenhum se absteve de ambos os produtos. Na amostra completa, a prevalência de tabagismo aumentou ligeiramente ao longo do tempo, de 26,6% (n = 46) no início do estudo para 33,9% (n = 43) no acompanhamento de 12 meses [40].

No início do estudo, canetas vaporizadoras eram o dispositivo mais comumente usado (n = 59, 34,1%), seguido por “mods” (n = 56, 32,4%), JUUL (n = 38, 22,0%) e outros / dispositivos desconhecidos (n = 20, 11,6%). Aos 6 meses, os “mods” se tornaram o dispositivo mais popular (n = 45, 37,5%), seguido por JUUL (n = 36, 30,0%), canetas vaporizadoras (n = 30, 25,0%) e outros / dispositivos

Parecer USP - OS 03/2022 - PARTE II GGTAB (Iniciação) (2783475) SEI 25351.911221/2019-74 / pg. 3997

desconhecidos (n = 9, 7,5%). Aos 12 meses, JUUL havia se tornado o dispositivo mais popular (n = 53, 49,1%), seguido por “mods” (n = 33, 30,6%), com canetas vaporizadoras (n = 11, 10,2%) e outros / dispositivos desconhecidos (n = 11, 10,2%) tornando-se menos popular. A proporção de participantes que relataram JUUL como seu dispositivo mais comumente usado aumentou significativamente ao longo do tempo ($\chi 2$ (2) = 31,27, p <0,001) [40].

Na linha de base, 6 meses e 12 meses, os sabores mais populares eram frutas (linha de base: n = 110, 63,6%; 6 meses: n = 71, 59,2%; 12 meses: n = 43, 40,6%), mentol / menta (linha de base: n = 30, 17,3%; 6 meses: n = 34, 28,3%; 12 meses: n = 39, 36,8%) e doces (linha de base: n = 25, 14,5%; 6 meses: n = 18, 15,0 %; 12 meses: n = 11, 10,4%) [40].

A proporção de participantes que relataram usar cigarros eletrônicos para diversão aumentou significativamente desde o início (n = 60, 35,7%) para acompanhamento de 6 e 12 meses (6 meses: n = 77, 64,2%; 12 meses: n = 69, 63,3%; p <0,001), assim como a proporção de relatos de uso de cigarros eletrônicos para sabores (linha de base: n = 47, 28,0%; 6 meses: n = 66, 55,0%; 12 meses: n = 48, 44,4%; p <0,001). A proporção de relatos de uso de cigarro eletrônico por motivos sociais não mudou significativamente ao longo do tempo (linha de base: n = 71; 42,3%; 6 meses: n = 53, 49,1%; 12 meses: n = 53, 49,1%; p = 0,368). No início do estudo, 40 participantes (23,8%) relataram usar cigarros eletrônicos como um substituto para cigarros e / ou cannabis. Entre aqueles que relataram ter parado de fumar e-cigarros no acompanhamento de 12 meses e forneceram os motivos (n = 19), os motivos mais comuns para parar foram o desejo de auto aperfeiçoamento (n = 14, 73,7%), dificuldade de manutenção um dispositivo de cigarro eletrônico (por exemplo, dispositivo quebrado, incapacidade de comprar recargas; n = 9, 47,4%) e ter problemas por vaporizar na escola ou em casa (n = 7, 36,8%) [40].

Dos 3.572 participantes (57,1% mulheres), a prevalência geral do uso de cigarro eletrônico nos últimos 12 meses foi de 9,2%, enquanto outros 9,8% relataram uso na vida, mas não no ano anterior. Dos pesquisados, 331 haviam usado cigarros eletrônicos nos últimos 12 meses, 305 haviam usado cigarros

Parecer USP - OS 03/2022 - PARTE II GGTAB (Iniciação) (2783475) SEI 25351.911221/2019-74 / pg. 3998

eletrônicos há mais de 12 meses e 2.936 nunca haviam usado cigarros eletrônicos. Aqueles que relataram uso (sempre / uso no ano anterior) de cigarros eletrônicos tinham maior probabilidade de ser do sexo masculino, universitários, e maior probabilidade de serem caucasianos (p <0,001) [41].

O uso de cigarro eletrônico foi significativamente associado a níveis mais altos de uso problemático de álcool e substâncias ilícitas, juntamente com maior probabilidade de uso de drogas, mesmo que não problemático [41].

O uso de cigarros eletrônicos foi significativamente associado a taxas mais altas de estresse pós-traumático (PTSD), transtorno de atenção (TDAH) e ansiedade. Além disso, aqueles que usavam cigarros eletrônicos tinham autoestima significativamente pior. O uso de cigarro eletrônico não foi significativamente associado a sintomas depressivos, comportamento sexual compulsivo ou transtorno da compulsão alimentar periódica [41].

As seguintes variáveis foram preditores significativos de uso de cigarro eletrônico ao longo da vida no modelo de regressão logística: uso de drogas ilícitas, uso de álcool, sexo masculino, ser graduado e solteiro [41].

O estudo PATH é um estudo de coorte longitudinal de adultos e jovens em andamento, representativo nacionalmente nos EUA [42]. Entre os usuários adultos de cigarros eletrônicos na onda 1 com informações de acompanhamento na onda 2 (n = 2.835), 48,8% interromperam o uso de cigarros eletrônicos, 11,4% diminuíram a frequência de uso, 28,6% relataram a mesma frequência de uso e 11,1 % aumentou o uso na onda 2. Aqueles que relataram o uso diário na onda 1 eram menos propensos a interromper o uso de cigarros eletrônicos na onda 2 (23,7%) em comparação com usuários moderados (49,0%, P <0,0001) ou não frequentes (62,1%, P <0,0001). Por outro lado, os usuários diários eram mais propensos a manter o mesmo nível de uso (53,5%) em comparação com os usuários pouco frequentes (19,3%, P <0,0001) ou moderados (24,1%, P <0,0001). Em comparação com os usuários diários de cigarros eletrônicos com idade ≥25 anos, os usuários diários de cigarros eletrônicos jovens (de 18 a 24 anos) na onda 1 tinham menos probabilidade de manter o mesmo nível de uso

Parecer USP - OS 03/2022 - PARTE II GGTAB (Iniciação) (2783475) SEI 25351.911221/2019-74 / pg. 3999

na onda 2 (43,1% vs. 55,3%, P <0,05) e eram mais propensos a diminuir sua frequência de uso de cigarro eletrônico na Onda 2 (30,8% vs. 21,4%, P <0,05)[42].

Entre os usuários de cigarros eletrônicos exclusivos (ou seja, aqueles que não relataram tabagismo atual) e usuários duplos de cigarros eletrônicos e cigarros na onda 1, houve um alto grau de variabilidade no status de uso na onda 2. Entre os usuários duplos na onda 1, 87,8% fumaram cigarros na onda 2: 43,5% interromperam o uso do cigarro eletrônico, mas continuaram o tabagismo e 44,3% mantiveram o uso duplo na onda 2. Cerca de 12% dos usuários duplos na onda 1 se abstiveram de fumar na onda 2, seja pela descontinuação de ambos os produtos (7,0%) ou pela manutenção do uso do cigarro eletrônico, mas não do tabagismo (5,1%). Entre os usuários de cigarros eletrônicos exclusivos na onda 1, 43,4% mantiveram o uso exclusivo de cigarros eletrônicos na Onda 2 e 30,9% interromperam o uso na onda 2 [42].

A descontinuação do uso do cigarro eletrônico na onda 2 foi associada aos comportamentos de uso do tabaco na onda 1, incluindo frequência de uso do cigarro eletrônico, tabagismo, uso de outros produtos queimados e tipo de dispositivo. Em comparação com os usuários não diários de cigarros eletrônicos, os usuários diários na onda 1 tinham metade da probabilidade de interromper o uso de cigarros eletrônicos na onda 2 (aPR = 0,49, IC 95% = 0,40,0,59). Os usuários de outros produtos queimados (não cigarros) (em comparação com aqueles que não usaram outros produtos queimados) na onda 1 também foram menos propensos a interromper o uso de cigarro eletrônico na onda 2 (aPR = 0,87, IC 95% = 0,80,0,95). Por último, aqueles que relataram o uso de dispositivos personalizáveis na onda 1 eram menos propensos a interromper o uso de cigarros eletrônicos na onda 2 em comparação com aqueles que usavam dispositivos não personalizáveis (aPR = 0,89, IC 95% = 0,81,0,99) [42].

Além disso, em comparação com os usuários não diários de cigarros eletrônicos na onda 1, os usuários diários eram mais propensos a se abster de fumar na Onda 2 (aPR = 1,40, IC 95% = 1,02, 1,91). Os indicadores de dependência do tabagismo na onda 1 foram todos negativamente associados à abstinência do fumo na onda 2, incluindo fumar um cigarro nos primeiros 30 minutos após

Parecer USP - OS 03/2022 - PARTE II GGTAB (Iniciação) (2783475) SEI 25351.911221/2019-74 / pg. 4000

acordar (aPR = 0,65, IC 95% = 0,48, 0,88), tabagismo > 15 cigarros por dia (aPR = 0,62, IC 95% = 0,43, 0,90) e início do tabagismo antes dos 16 anos (aPR = 0,76, IC 95% = 0,58, 0,99). Usar um dispositivo personalizável (em vez de um não personalizável) não foi um preditor significativo de abstinência do fumo na onda 2 (aPR = 1,14, IC de 95% = 0,81, 1,60) [42].

Mais da metade (52,1%) dos usuários de cigarros eletrônicos com um dispositivo não personalizável relatou interromper o uso na onda 2, em comparação com 38,4% dos usuários com um dispositivo personalizável. Entre os usuários de dispositivos não personalizáveis na onda 1, 32,0% relataram o uso de um dispositivo não personalizado [42].

Uma pesquisa transversal online foi distribuída por e-mail para todos os alunos matriculados em uma grande universidade (n = 35.299) e 9.494 responderam (taxa de resposta de 26,9%) [43].

A idade média dos entrevistados foi de 21,1 anos, 55,3% mulheres e 88,6% brancos. A maioria dos entrevistados relatou não ser afiliado a uma organização grega (87,0%), e os estudantes internacionais representaram 1,2% da amostra. A maior parte da amostra relatou ter crescido em um bairro suburbano (60,3%). A maioria relatou nunca ter fumado cigarros de tabaco (45,3%), 37,7% relatou ser fumante atual e 17,0% eram ex-fumantes [43].

Quase 7,0% dos usuários de cigarros eletrônicos relataram o uso de outras substâncias em cigarros eletrônicos (OSUE). Embora as mulheres constituíssem a maior parte da amostra geral de usuários de cigarros eletrônicos, significativamente mais homens (57,0%) do que mulheres (43,0%) relataram OSUE. Refletindo a população geral de estudantes da universidade, os entrevistados que relataram OSUE eram predominantemente brancos (93,5%) e de residências suburbanas (66,4%). A maioria dos entrevistados que relataram OSUE eram de nível superior (29,0%) [43].

Os fumantes atuais de cigarros de tabaco foram significativamente mais propensos a relatar OSUE (51,0%) em comparação com nunca (33,7%) e ex-

Parecer USP - OS 03/2022 - PARTE II GGTAB (Iniciação) (2783475) SEI 25351.911221/2019-74 / pg. 4001

fumantes (15,4%). O dano médio percebido de usar um cigarro eletrônico foi menor entre os entrevistados que relataram OSUE [43].

O uso de substâncias nos últimos 30 dias foi indicado por mais indivíduos que relataram OSUE em comparação com os entrevistados que não relataram OSUE. Isso ocorreu para todas as substâncias, exceto inalantes e metanfetamina, onde nenhuma das substâncias foi relatada pelos entrevistados que relataram OSUE. As diferenças entre os 2 grupos de usuários de cigarros eletrônicos em termos de substância nos últimos 30 dias foram significativas para álcool, cannabis, ecstasy, alucinógenos e uso indevido de medicamentos para dor de prescrição [43].

“Experimentação” foi o motivo mais relatado para o uso de e-cigarro entre os usuários de e-cigarro que não relataram OSUE (31,6%), seguido por “uso de amigos” (20,8%) e “mais seguro que cigarros” (18,3%). Entre os usuários de cigarros eletrônicos que relataram OSUE, o motivo mais relatado para o uso de cigarros eletrônicos foi “mais seguro que cigarros” (21,7%), seguido por “experimentação” (18,9%) e “uso de amigos” (17,0%) [43].

Em relação ao tipo de uso de outra substância em um cigarro eletrônico, a maioria dos indivíduos do OSUE relatou o uso de cannabis ou algum derivado da cannabis (77,9%) em um cigarro eletrônico. Cachimbo de água, ervas / suplementos e outras substâncias foram relatados cada um por 1,9% dos participantes [43].

Pesquisa de coorte prospectiva realizada em quatro escolas de ensino médio na Escócia, Reino Unido, durante fevereiro / março de 2015 (n = 3807), com acompanhamento 1 ano depois. Todos os alunos (idades 11-18) foram entrevistados. As taxas de resposta foram altas em ambos os anos (87% em 2015) e 2680/3807 (70,4%) da coorte original completaram a pesquisa de acompanhamento. A análise foi restrita à linha de base 'nunca fumaram' (n = 3001/3807), dos quais 2.125 estavam disponíveis para acompanhamento (70,8%) [44].

Parecer USP - OS 03/2022 - PARTE II GGTAB (Iniciação) (2783475) SEI 25351.911221/2019-74 / pg. 4002

No início do estudo, 183 de 2.125 (8,6%) “nunca” fumantes haviam experimentado um cigarro eletrônico e 1942 não. Dos jovens que não haviam experimentado um cigarro eletrônico no início do estudo, 249 (12,8%) passaram a tentar fumar um cigarro após o seguimento. Isso se compara a 74 (40,4%) daqueles que haviam experimentado um cigarro eletrônico no início do estudo. Esse efeito permaneceu significativo em um modelo de regressão logística ajustado para suscetibilidade ao fumo, ter amigos que fumam, tabagismo de membros da família, idade, sexo, pontuação de riqueza familiar, grupo étnico e escola (OR ajustado 2,42 (IC 95% 1,63 a 3,60)). Houve uma interação significativa entre o uso de cigarro eletrônico e a suscetibilidade ao fumo e entre o uso de cigarro eletrônico e tabagismo no grupo de amizade [44].

Os jovens que nunca fumaram têm maior probabilidade de experimentar cigarros se já experimentaram um cigarro eletrônico [44].

Usando dados longitudinais da Avaliação Populacional de Tabaco e Saúde para avaliar a relação adolescente vaping-tabagismo, com quatro regressões (Modelos 1–4) adicionando sequencialmente mais fatores de risco. Nossa amostra incluiu todas as ondas (ondas 1–5) do Estudo PATH. A associação entre o uso de cigarros eletrônicos e o consumo subsequente de cigarros diminuiu substancialmente em magnitude ao adicionar mais variáveis de controle, incluindo características sociodemográficas dos entrevistados, exposição a usuários de tabaco, suscetibilidade ao cigarro e fatores de risco comportamentais. Usando os dados mais recentes (ondas 4–4,5 e ondas 4,5–5), essa associação não foi significativa no modelo mais completo (Modelo 4). Usando os dados da onda 4,5–5, a razão de chances ajustada (OR) para o uso de cigarro eletrônico na onda inicial e subsequente tabagismo nos últimos 12 meses diminuiu de 4,07 (intervalo de confiança de 95% [IC, 2,86−5,81) no Modelo 1, ajustando apenas para características sociodemográficas, para 1,35 (IC 95%, 0,84−2,16) no Modelo 4, ajustando para todos os potenciais fatores de risco. Da mesma forma, o OR de uso de cigarro eletrônico e tabagismo nos últimos 30 dias na onda 5 diminuiu de 3,26 (95% CI, 1,81−5,86) no Modelo 1 para 1,21 (95% CI, 0,59−2,48) com todas as covariáveis (Modelo 4). Entre os adolescentes que nunca fumaram cigarros, aqueles que já usaram cigarros

Parecer USP - OS 03/2022 - PARTE II GGTAB (Iniciação) (2783475) SEI 25351.911221/2019-74 / pg. 4003

eletrônicos no início do estudo, em comparação com os que nunca usaram cigarros eletrônicos, exibiram aumentos modestos ou não significativos no tabagismo subsequente nos últimos 12 meses ou nos últimos 30 dias ao ajustar para fatores de risco comportamentais[84].

A amostra ponderada é de aproximadamente 50% do sexo masculino e pouco mais da metade da população tinha de 12 a 14 anos, o restante de 15 a 17 anos. A maioria era branca não hispânica (51,4%). O histórico educacional dos pais era ensino médio/GED ou menos (26,0%); alguma faculdade (28,8%); e nível superior ou superior (45,2%). 39,7% das famílias ganhavam < $ 50.000 anualmente, com 26,5% entre $ 50.000 e $ 100.000 e 33,8% > $ 100.000. 27,6% dos participantes tinham pelo menos um membro da família usando produtos do tabaco atualmente. 26,6% dos participantes foram expostos ao fumo passivo nos últimos 7 dias e 32,2% tinham pelo menos um melhor amigo que usava produtos de tabaco. 26,1% da amostra era suscetível ao cigarro. 11,3% já haviam vaporizado. 4,3% relataram uso de outros produtos de tabaco (exceto cigarros e e-cigarros), 22,2% usaram álcool nos últimos 12 meses e 3,4% usaram maconha. Entre os que nunca fumaram na onda 4,5, 9,4% (IC 95%, 7,4−11,8) relataram uso de cigarro nos últimos 12 meses na onda 5, em comparação com 1,9% (IC 95%, 1,7−2,3) dos que nunca fumaram. Da mesma forma, os participantes da linha de base que “vaped” foram significativamente mais propensos a fumar nos últimos 30 dias, 3,2% (IC 95%, 2,2−4,7) versus 0,7% (IC 95%, 0,5−0,9). As covariáveis que medem a exposição a usuários de tabaco (uso de tabaco na família, fumo passivo e uso de tabaco por amigos), suscetibilidade ao tabagismo e fatores de risco comportamentais (uso de outro tabaco, uso de álcool e maconha) foram todos significativamente associados ao aumento da probabilidade de fumar na onda 5. Em todos os quatro modelos, o uso de cigarro eletrônico está positivamente associado ao consumo subsequente de cigarros, mas como passamos do Modelo 1 para o Modelo 4, o OR torna-se sucessivamente menor em todas as ondas e não é significativo (no nível de 5%) no Modelo 4 para as duas comparações de ondas mais recentes, ondas 4–4,5 e ondas 4,5–5. Para as ondas 1–2, o OR diminui de 5,55 (95% CI, 3,87−7,97) no Modelo 1 para 2,09 (95% CI, 1,26−3,48) no Modelo 4; para as ondas 2–3, 5,93 (95% CI, 4,07−8,63) a 2,10 (95% CI, 1,33−3,30); para as ondas

Parecer USP - OS 03/2022 - PARTE II GGTAB (Iniciação) (2783475) SEI 25351.911221/2019-74 / pg. 4004

3–4, 5,53 (95% CI, 4,11−7,44) a 2,25 (95% CI, 1,55−3,27); para as ondas 4–4,5, 4,96 (95% CI, 3,66−6,72) a 1,40 (95% CI, 0,91−2,14); e para ondas 4,5–5, 4,07 (95% CI, 2,86−5,81) a 1,35 (95% CI, 0,84−2,16). A associação entre o uso de cigarros eletrônicos e o tabagismo diminui constante e substancialmente do Modelo 1 para o Modelo 4. Exceto para as ondas 3–4, nas quais o OR é significativo em 2,16 (95% CI, 1,18−3,97), no Modelo 4 o OR são todos não significativos. Especificamente, o OR não significativo no Modelo 4 para as outras comparações de ondas são: 1,41 (95% CI, 0,64−3,09) nas ondas 1–2, 1,41 (95% CI, 0,67−2,98) nas ondas 2–3, 1,11 (95% CI, 0,57−2,16) nas ondas 4–4,5 e 1,21 (95% CI, 0,59−2,48) nas ondas 4,5–5[84].

Regressões logísticas multivariáveis prevendo o uso de cannabis aos 17 anos com base em dados prospectivos e intergeracionais de 10.251 jovens em uma coorte de nascimentos nacionalmente representativa do Reino Unido, seguidos desde a infância que não usaram cannabis aos 14 anos. O preditor focal é o uso de cigarro eletrônico aos 14 anos no contexto do potencial fator de confusão o uso de cigarros de tabaco. As regressões incluem antecedentes sociodemográficos e fatores de risco avaliados aos 11 anos de idade. O uso de cigarros eletrônicos por jovens aos 14 anos foi associado a chances 2,8 vezes maiores de uso subsequente de cannabis aos 17 anos [OR 2,75; 95% CI 1,82,4,15], e fatores de confusão na infância. Da mesma forma, o uso de cigarros eletrônicos aos 14 anos foi associado a chances 2,5 vezes maiores [OR 2,46; 95% CI 1,48,4,08] de uso frequente de cannabis aos 17 anos (> 10 vezes no ano anterior). Se os jovens usaram cigarros eletrônicos e cigarros de tabaco aos 14 anos, as probabilidades de iniciação à cannabis foram de 75% e de uso frequente de 25% aos 17 anos, em comparação com probabilidades de 23% e 6%, respectivamente, entre os jovens que usaram nem produto. As descobertas se somam às evidências acumuladas de que o uso de cigarros eletrônicos por adolescentes está associado a maiores chances de iniciação tardia de cannabis e uso frequente, independentemente do uso de cigarros de tabaco[85].

Evidências de uma coorte de nascimentos nacionalmente representativa sugerem que os cigarros eletrônicos podem fornecer uma “porta de entrada” para o uso subsequente de cannabis durante a adolescência. Embora devamos

Parecer USP - OS 03/2022 - PARTE II GGTAB (Iniciação) (2783475) SEI 25351.911221/2019-74 / pg. 4005

considerar que o uso de cigarros eletrônicos tem um impacto diferente na saúde ao longo da vida entre adolescentes que nunca experimentaram nicotina do que entre adultos dependentes de nicotina, políticas mais rígidas que restringem o acesso ou aumentam os custos de cigarros eletrônicos entre os primeiros adolescentes são importantes, pois podem amortecer trajetórias subsequentes de uso de substâncias; tais ferramentas de política podem incluir maiores restrições de publicidade, idades mínimas de compra e impostos especiais de consumo sobre cigarros eletrônicos. No Reino Unido, os limites da capacidade do tanque de cigarro eletrônico e do teor de nicotina foram implementados durante a primavera de 2017, e essas ferramentas políticas podem ser especialmente importantes nos EUA e em outros lugares onde a prevalência do uso de cigarros eletrônicos por jovens é maior do que no Reino Unido. Os esforços de prevenção e intervenção direcionados ao uso de cigarros eletrônicos por adolescentes podem não apenas prevenir o consumo de tabaco, mas também prevenir o consumo posterior de cannabis e outras drogas[85].

Apenas os entrevistados que relataram nunca terem usado qualquer produto do tabaco foram incluídos na análise. Entre 13.162 entrevistados, 9.696 (73,7%) eram ingênuos sobre os produtos do tabaco. A proporção de adolescentes que nunca usaram produtos do tabaco foi significativamente maior entre as mulheres (58,6%), os descendentes de malaios (63,2%), os adolescentes com idade ≤ 12 anos (42,3%) e os que viviam em áreas rurais (51,4%)[91].

A prevalência de suscetibilidade ao cigarro eletrônico (EC) entre os adolescentes em idade escolar que nunca usaram produtos do tabaco foi de 15,7%. A proporção de adolescentes suscetíveis foi duas vezes maior entre os homens (21,6%, IC 95%: 19,9–23,4) em comparação com as mulheres (11,1%, IC 95%: 9,9–12,4). Além disso, os de localidades rurais (16,6%, IC 95%: 15,0–18,3), indígenas (22,5%, IC 95%: 18,5–27,1), entrevistados que relataram não ter sido ensinados na escola sobre os perigos do uso do tabaco (22,0 %, IC 95%: 19,2–24,4), aqueles que relataram exposição ao fumo passivo (SHS) na escola na última semana (17,3%, IC 95%: 15,7–19,1), bem como entrevistados que relataram exposição positiva à propaganda de tabaco no ponto-de-venda e percebido como atraente (17,0%, 95% CI: 19,5–35,9), teve suscetibilidade

Parecer USP - OS 03/2022 - PARTE II GGTAB (Iniciação) (2783475) SEI 25351.911221/2019-74 / pg. 4006

significativamente maior ao EC. No entanto, não foi encontrada associação significativa entre a exposição ao fumo passivo (SHS) em casa e em locais públicos com a suscetibilidade ao EC. Depois que os fatores de confusão foram ajustados na análise de regressão logística multivariada, homens (AOR=2,20; 95% CI: 1,86–2,59), descendentes de indianos (AOR=1,39; 95% CI: 1,05–1,83) seguidos por descendentes de chineses (AOR=1,36 ; IC 95% : 1,11–1,66), entrevistados de uma localidade rural (AOR=1,45; IC 95%: 1,23–1,71), aqueles que relataram não ter sido ensinados sobre os perigos do uso do tabaco na escola (AOR=1,66; 95% IC: 1,39–1,99) e estudantes que relataram exposição positiva atraente à propaganda de tabaco no ponto de venda (AOR=1,67; IC 95%: 1,07–2,61), eram mais propensos a ter suscetibilidade ao EC[91].

Os participantes da coorte foram selecionados entre 2.198 alunos identificados por meio de listas de turmas no início da nona série. Os adolescentes eram inelegíveis para participar se tivessem uma deficiência grave de aprendizado ou não falassem inglês fluentemente. Com base nos critérios de seleção, um total de 2.198 (92%) alunos de 2017 foram elegíveis para participar[92].

Quatro classes latentes conjuntas foram identificadas. Com base no padrão de resultados, as 4 classes latentes foram rotuladas como aceitação tardia e rápida de cigarro eletrônico (classe 1: n = 230); não uso de e-cigarros ou cigarros combustíveis (classe 2: n = 1141); consumo precoce e estável de cigarro eletrônico (classe 3: n = 265); e uso duplo de cigarros eletrônicos e cigarros combustíveis (classe 4: n = 204)[92].

Classe 1 em comparação com Classe 4[92]

Ser do sexo feminino foi associado a um aumento de mais de duas vezes nas chances de pertencer à classe 1 versus classe 4 (OR 2,34; IC 95% 1,41–3,88). Uso de cigarro eletrônico por pares (OR 0,81; 95% CI 0,69–0,95), tabagismo doméstico (OR 0,48; 95% CI 0,28–0,81), uso de charuto (OR 0,10; 95% CI 0,02–0,45) e uso de maconha (OR 0,31; IC 95% 0,16–0,62) foram associados a uma redução de 19%, 52%, 90% e 69% nas chances de estar na classe 1 em comparação com a classe 4, respectivamente. Expectativas mais positivas de cigarro eletrônico foram associadas a uma redução de 19% no consumo de

Parecer USP - OS 03/2022 - PARTE II GGTAB (Iniciação) (2783475) SEI 25351.911221/2019-74 / pg. 4007

cigarros eletrônicos, e as chances de pertencer à classe 1 versus classe 4 (OR 0,81; IC 95% 0,75–0,87).

Classe 2 comparado com Classe 4[92]

O uso de cigarro eletrônico por pares (OR 0,76; 95% CI 0,67–0,86), tabagismo entre pares (OR 0,81; 95% CI 0,71–0,93) e tabagismo doméstico (OR 0,42; 95% CI 0,27–0,67) foram associados a um risco de 24 %, 19% e 58% de redução nas chances de estar na classe 2 em comparação com a classe 4, respectivamente. Da mesma forma, o uso de charuto (OR 0,08; IC 95% 0,02–0,25), uso de maconha (OR 0,24; IC 95% 0,14–0,43) e uso de álcool (OR 0,54; IC 95% 0,33–0,90) foram associados a 92%, 76% e 46% de diminuição nas chances de pertencer à classe 2 versus classe 4, respectivamente. Maior depressão (OR 0,97; 95% CI 0,95–0,99), maior busca por sensações (OR 0,96; 95% CI 0,92–0,99) e expectativas mais positivas de cigarro eletrônico (OR 0,79; 95% CI 0,73–0,84) foram associados com uma diminuição de 3%, 4% e 21% nas chances de pertencer à classe 2 versus classe 4, respectivamente.

Classe 3 em comparação com a Classe 4[92]

Ser do sexo feminino foi associado a um aumento de mais de duas vezes nas chances de pertencer à classe 3 versus classe 4 (OR 2,46; IC 95% 1,55–3,90). O uso de cigarros eletrônicos por pares foi associado a um aumento de 10% nas chances de pertencer à classe 3 versus classe 4 (OR 1,10; IC 95% 1,01–1,22), enquanto o tabagismo entre pares, o uso de charutos e o uso de maconha foram associados a 20% (OR 0,80; 95% CI 0,71–0,91), 61% (OR 0,39; 95% CI 0,21–0,75) e 42% (OR 0,58; 95% CI 0,34– 0,99) de diminuição nas chances de pertencer à classe 3 versus classe 4, respectivamente. Expectativas mais positivas de cigarros combustíveis foram associadas a uma redução de 8% nas chances de pertencer à classe 3 versus classe 4 (OR 0,92; IC 95% 0,87–0,97). À medida que o acesso ao cigarro se tornou mais fácil, as chances de pertencer à classe 3 versus classe 4 diminuíram (OR 0,64; IC 95% 0,45–0,91), mas à medida que o acesso ao cigarro eletrônico se tornou mais fácil, as chances de pertencer à classe 3 versus classe 4 aumentaram (OR 2,22; IC 95% 1,50–3,28).

Parecer USP - OS 03/2022 - PARTE II GGTAB (Iniciação) (2783475) SEI 25351.911221/2019-74 / pg. 4008

Estudo prospectivo com acompanhamento de 12 e 24 meses de e-cigarro/cigarro alguma vez/uso regular com dados de uma intervenção. Quarenta e cinco escolas na Inglaterra (Staffordshire e Yorkshire). Nunca fumantes (3.289 jovens de 13 a 14 anos) que fizeram parte de um estudo controlado randomizado por cluster. A amostra foi dividida em grupos de usuários de cigarro eletrônico: usuários iniciais (aos 13-14 anos), usuários tardios (aos 14-15 anos) e nunca usuários (aos 13-14 e 14-15 anos). As variáveis dependentes foram o uso regular de cigarros e cigarros eletrônicos autorrelatados e o uso de cigarros aos 15-16 anos. Usuários precoces e tardios em comparação com nunca usuários foram significativamente mais propensos a serem usuários regulares de cigarro eletrônico [início: razão de chances (OR) = 9,42, intervalo de confiança de 95% (CI) = 5,38, 16,49, P <0,001; tardio: OR = 6,89, 95% CI = 4,11, 11,54, P < 0,001], sempre usuários de cigarro (precoce: OR = 7,96, 95% CI = 6,02, 10,53, P < 0,001; tarde: OR = 5,13, 95% CI = 3,85, 6,84, P < 0,001) e usuários regulares de cigarro (início: OR = 7,80, 95% CI = 3,99, 15,27, P < 0,001; tardio: OR = 4,34, 95% CI = 1,93, 9,77, P < 0,001) na idade de 15-16 anos. Usuários tardios em comparação com usuários iniciais tiveram taxas significativamente mais baixas de uso de cigarros aos 15-16 anos (OR = 0,48, IC 95% = 0,35, 0,66, P < 0,001), embora essa diferença não tenha sido significativa em 12 meses após o primeiro uso de cigarros eletrônicos (OR = 0,89, IC 95% = 0,64, 1,25, P = 0,498). Adolescentes na Inglaterra que relatam usar cigarros eletrônicos na idade de 13 a 14 anos têm taxas mais altas de iniciar o uso subsequente de cigarros do que adolescentes que relatam usar cigarros eletrônicos na idade de 14 a 15 anos, uma diferença que pode ser atribuída a um período mais longo para iniciar o uso do cigarro no grupo anterior[100].

Entre os 1.825 participantes da amostra analítica, 12% relataram usar cigarros eletrônicos (N = 226) aos 21 anos. Aos 23 anos, 9% relataram usar apenas cigarros eletrônicos (N = 160), 5% (N = 90) relataram uso de cigarros combustíveis (sozinho ou uso duplo com cigarros eletrônicos), e os 86% restantes (N = 1579) relataram não usar cigarros combustíveis ou eletrônicos. Cerca de metade dos usuários de cigarro eletrônico aos 21 anos (N = 89) relataram usar 3 ou mais vezes no ano passado, dos quais 16 relataram uso de cigarros combustíveis. No Modelo 1, usando a amostra analítica completa, 4%

Parecer USP - OS 03/2022 - PARTE II GGTAB (Iniciação) (2783475) SEI 25351.911221/2019-74 / pg. 4009

dos participantes que não usaram cigarros eletrônicos aos 21 anos relataram uso de cigarros combustíveis aos 23 anos, em comparação com 11% daqueles que usaram cigarros eletrônicos (OR = 3,13, IC: 1.93, 5.03). Após a aplicação, o uso de cigarros eletrônicos aos 21 anos foi associado ao dobro da chance de usar cigarros combustíveis 2 anos depois (OR = 2,16, IC: 1,23, 3,79)[103].

A regressão logística foi usada para prever o uso de cigarros combustíveis em 3 ou mais ocasiões aos 23 anos com base no uso de cigarro eletrônico aos 21 anos. A ponderação de probabilidade inversa (IPW) foi usada para contabilizar as variáveis de confusão. Os dados foram extraídos do Community Youth Development Study (CYDS), um estudo de coorte de jovens recrutados em 2003 em 24 comunidades rurais em 7 estados dos EUA. Os jovens no estudo CYDS (N = 4407) foram pesquisados anualmente dos 11 aos 16 anos e aos 18, 19, 21 e 23 anos (em 2016). A amostra foi equilibrada em termos de gênero (50% feminino) e etnicamente diversa (20% hispânicos, 64% brancos, 3% negros e 12% de outras raças ou etnias). O estudo atual foi limitado a participantes que nunca usaram cigarros combustíveis até os 21 anos de idade (N = 1.825). O uso de cigarros eletrônicos aos 21 anos e o uso de cigarros combustíveis aos 23 anos (3 ou mais ocasiões) foram incluídos na análise de regressão. Idade 11 - 19 medidas de 22 preditores comuns de uso de cigarro eletrônico e cigarro combustível (por exemplo, atitudes pró-cigarro, tabagismo entre colegas, monitoramento familiar) foram usadas para criar IPWs. Após a aplicação do IPW, o uso de cigarro eletrônico aos 21 anos foi associado a um aumento de duas vezes na chance de uso de cigarros combustíveis em três ou mais ocasiões 2 anos depois (OR = 2,16, IC: 1,23, 3,79). Entre os jovens adultos norte-americanos que nunca fumaram, o uso de cigarros eletrônicos parece estar fortemente associado ao consumo subsequente de cigarros combustíveis, além dos fatores de risco preexistentes medidos[103].

O estudo examinou dados do Texas Adolescent Tobacco and Marketing Surveillance System (TATAMS), uma coorte longitudinal baseada na população de estudantes nas principais áreas metropolitanas do Texas (n = 3.907; N = 461.069). Os dados foram coletados a cada 6 meses, de 2014 a 2018; 33,9% (n = 1.324; N = 151.784) do uso de ENDS iniciado por amostra durante esse

Parecer USP - OS 03/2022 - PARTE II GGTAB (Iniciação) (2783475) SEI 25351.911221/2019-74 / pg. 4010

período. Modelos de regressão logística não ajustados e ajustados foram usados para avaliar as chances de iniciar produtos de tabaco combustível em uma onda subsequente ou semelhante à iniciação de ENDS, dado o tipo de dispositivo de ENDS inicial. Após o ajuste para fatores sociodemográficos, as chances de iniciar o uso de tabaco combustível após o início do ENDS foram significativamente menores entre aqueles que relataram usar cartuchos como tipo de dispositivo inicial em comparação com aqueles que relataram recarregáveis como seu tipo inicial de tipo de dispositivo (odds ratio ajustado = 0,42 [0,18–0,98], p = 0,05). Além disso, depois de controlar as variáveis sociodemográficas, as chances de iniciar o uso de tabaco combustível na mesma onda que o início do ENDS foi significativamente maior entre aqueles que relataram usar cartuchos como tipo de dispositivo inicial, em comparação com aqueles que relataram recarregáveis como tipo de dispositivo inicial (razão de chances ajustada = 2,31 [1,05–5,10], p = 0,04). Não foram encontradas diferenças significativas nos modelos ajustados quando comparamos descartáveis com recarregáveis e cartuchos com descartáveis. O tipo de dispositivo ENDS diferencia entre adolescentes que começam a usar produtos de tabaco combustíveis ao mesmo tempo que o uso inicial de ENDS ou posteriormente. Pesquisas anteriores mostraram que o uso de ENDS prediz o uso subsequente de combustíveis entre adolescentes, mas faltam pesquisas sobre o papel de tipos específicos de dispositivos de ENDS e o momento do início. Os resultados deste estudo longitudinal mostram que o início do uso de produtos de tabaco combustível varia de acordo com o tipo inicial de dispositivo ENDS entre os adolescentes. Essas descobertas podem se tornar um ponto focal para o desenvolvimento de intervenções para adolescentes e podem ter implicações regulatórias para produtos ENDS[106].

Questão 3

O uso duplo (uso de DEF e de produtos de tabaco tradicionais) é observado? Com qual frequência?

O estudo PATH é um estudo de coorte longitudinal em andamento, nacionalmente representativo, de adultos e jovens nos EUA. Os adultos

Parecer USP - OS 03/2022 - PARTE II GGTAB (Iniciação) (2783475) SEI 25351.911221/2019-74 / pg. 4011

entrevistados na onda 1 do PATH eram civis americanos não institucionalizados com 18 anos ou mais, enquanto os jovens entrevistados tinham entre 12 e 17 anos [45].

Esta análise secundária avaliou os padrões de transição da onda PATH 1 (2013-14) para a onda 2 (2014-15) entre fumantes adultos exclusivos de cigarros, usuários exclusivos de cigarros eletrônicos e usuários duplos. As probabilidades de transição foram calculadas levando-se em consideração fatores como tabagismo e histórias de uso de cigarros eletrônicos e comportamentos de uso experimentais ou estabelecidos [45].

No geral 45% dos usuários de cigarros eletrônicos exclusivos na onda 1 continuaram usando cigarros eletrônicos exclusivamente na onda 2. No entanto, observou-se aproximadamente 11 a 14% dos usuários de cigarros eletrônicos experimentais exclusivos da onda 1 continuaram a usar cigarros eletrônicos exclusivamente na onda 2, em comparação com cerca de 62% dos usuários exclusivos de cigarros eletrônicos. A história de tabagismo e uso de cigarro eletrônico é outro fator importante associado aos padrões de transição. Entre os usuários experimentais de cigarro eletrônico, 7,5% dos indivíduos sem história de tabagismo passaram para o tabagismo exclusivo, em comparação com 30% dos indivíduos com história de tabagismo. Além disso, 1,3% dos fumantes de cigarros exclusivos na onda 1 fizeram a transição para o uso de cigarros eletrônicos exclusivos, com a maior probabilidade de transição (3,7%) observada no subgrupo de fumantes estabelecidos com histórico de uso de cigarros eletrônicos [45].

Houve associação estatisticamente significativa entre certos grupos de idade (especificamente o grupo de 18 a 24 anos) e as transições do uso exclusivo do cigarro eletrônico da onda 1 para o tabagismo exclusivo, uso duplo ou nenhum dos dois, em relação ao uso exclusivo do cigarro eletrônico. Não foram encontradas associações estatisticamente significativas entre covariáveis demográficas, como gênero, educação, nível de pobreza e padrões de transição. A raça foi considerada uma covariável estatisticamente significativa para certas transições [45].

Parecer USP - OS 03/2022 - PARTE II GGTAB (Iniciação) (2783475) SEI 25351.911221/2019-74 / pg. 4012

Em comparação com usuários duais experimentais, os usuários duais estabelecidos da onda 1 eram menos propensos a mudar para o tabagismo exclusivo (aOR = 0,30, IC de 95% 0,20-0,46) e eram mais propensos a permanecer usuários duplos (aOR = 2,43, IC de 95% 1,59 –3,73) relativo à mudança para o uso exclusivo de cigarro eletrônico na onda 2 [45].

A história de tabagismo (ou seja, anos fumando cigarros com bastante regularidade) emergiu como uma covariável estatisticamente significativa no modelo, onde usuários duplos com mais anos de tabagismo foram mais propensos a fazer a transição para o tabagismo exclusivo (aOR = 1,04, IC 95% 1,02– 1,07) e uso duplo (aOR = 1,04, IC 95% 1,01-1,06) em relação à mudança para o uso exclusivo de cigarro eletrônico na onda 2 [45].

Os dados do estudo vieram das ondas 1 e 3 do PATH Study, um estudo de coorte longitudinal nacionalmente representativo do uso de tabaco entre adultos nos Estados Unidos (idades 18 anos) e adolescentes (12 a 17 anos) [46].

Um quinto (20,2%) dos usuários duplos eram adultos jovens com idades entre 18 e 25 anos. Aproximadamente metade (49,2%) era do sexo feminino e três quartos eram brancos, não hispânicos. Mais de um terço tinha renda familiar abaixo da linha federal de pobreza (35,5%) [46].

Na onda 1, a grande maioria dos usuários duplos eram fumantes predominantes (69,6%, IC 95%: 67,8%, 71,4%). O uso duplo leve foi o segundo comportamento de uso duplo mais prevalente (14,6%, IC 95%: 13,3%, 15,8%), seguido pelo uso duplo pesado (9,9%, IC 95%: 8,7%, 11,1%) e predominante vaporização (5,9%, IC 95%: 4,9%, 6,9%) [46].

A prevalência de comportamentos de uso duplo diferiu por idade (p <0,001), as diferenças sendo impulsionadas principalmente por adultos jovens (entre as idades de 18 e 25) e adultos mais velhos (idades de 55 e acima). Mais especificamente, o uso duplo leve foi ligeiramente mais comum entre os adultos jovens (22,8%) e o tabagismo predominante foi um pouco menos comum

Parecer USP - OS 03/2022 - PARTE II GGTAB (Iniciação) (2783475) SEI 25351.911221/2019-74 / pg. 4013

(62,6%). Em contraste, o uso duplo pesado foi mais comum (13,3%) e o uso duplo leve (7,3%) foi menos comum entre adultos mais velhos [46].

A prevalência de comportamentos de duplo uso também diferiu por sexo (p = 0,02), raça / etnia (p <0,001) e escolaridade (p <0,001). Uma porcentagem maior de homens eram usuários duplos pesados (11,3%) do que mulheres (8,5%), enquanto uma porcentagem maior de mulheres (71,4%) eram fumantes predominantes do que os homens (67,9%). Entre os adultos de origens raciais / étnicas não brancas, o uso duplo leve (23,3%) foi mais comum, enquanto o uso duplo pesado (5,9%) foi menos comum. Além disso, o uso duplo leve (25,9%) foi mais comum entre adultos com curso superior ou superior, enquanto o tabagismo predominante (59,0%) foi menos comum [46].

No geral, 6,8% (IC 95% = 5,6, 8,0) dos usuários duplos envolvidos na redução de danos mudando para vaping exclusivo na onda 3. Usuários duplos intensos eram mais propensos a se envolver na redução de danos subsequente do que os fumantes predominantes (8,9% vs. 4,5%, aOR = 2,00, 95% CI = 1,21, 3,30) e vapers predominantes eram muito mais prováveis de fazê-lo (22,7% v. 4,5%, aOR = 6,19, 95% CI = 3,91, 9,79). Os usuários duplos leves também eram mais propensos a mudar completamente para vaporização (10,2% v. 4,5%, aOR = 2,28, IC 95% = 1,44, 3,61). Usuários duplos que tinham uma renda familiar igual ou superior ao dobro do nível de pobreza federal eram mais propensos a se envolver na redução de danos do que usuários duplos que tinham renda familiar abaixo do nível de pobreza (10,0% v. 4,5%, aOR = 2,22, 95 % CI = 1,51, 3,28)[46].

No geral, 9,3% (IC 95% = 8,3, 10,4) dos usuários duplos pararam de usar ambos os cigarros e-cigarros na onda 3. Os usuários duplos leves foram muito mais propensos a se envolver na cessação subsequente do tabaco do que os fumantes predominantes (23,1% v. 6,6%, aOR = 3,98, IC 95% = 2,93, 5,40). Usuários duplos entre as idades de 26 e 34 ou 35 e 44 eram menos propensos a se envolver na cessação subsequente do tabaco do que os usuários duplos jovens (9,5 v. 13,3, aOR1 = 0,53, IC de 95% 1 = 0,35 - 0,80; 6,7, 13,3, aOR2 = 0,65, 95% CI2 = 0,44 - 0,96). As mulheres eram um pouco menos propensas a se envolver na cessação subsequente do tabaco do que os homens (8,0 v. 10,5,

Parecer USP - OS 03/2022 - PARTE II GGTAB (Iniciação) (2783475) SEI 25351.911221/2019-74 / pg. 4014

aOR = 0,77, IC 95% = 0,61, 0,98). Usuários duplos que tinham pelo menos um diploma de ensino médio ou equivalente eram muito mais propensos a se envolver na cessação do tabagismo subsequente do que usuários duplos com menos do que o ensino médio (8,5 v. 3,6, aOR1 = 2,53, IC 95% = 1,23, 5,21; 11,1 v. 3,6, aOR2 = 3,38, 95% CI2 = 1,67, 6,83; 11,5 v. 3,6, aOR3 = 3,12, 95% CI3 = 1,39, 6,99) [46].

Aos 14 anos, 74,3% dos adolescentes nunca usaram e-cigarro ou fumaram um cigarro combustível, 7,3% usaram apenas e-cigarros e 18,3% fumaram cigarros combustíveis ou eram usuários duais. Aproximadamente 52,5% da amostra de análise eram meninos, 80,9% eram britânicos brancos, 7,1% eram britânicos asiáticos, 4,1% eram negros britânicos, 7,9% eram outros britânicos e 76,8% tinham 14 anos ou mais. Em média, o nível educacional mais alto dos pais (s) foi algum ensino superior (média = 2,8), e 58,1% dos jovens tinham pelo menos um dos pais que fumou alguma vez desde a gravidez [47].

Embora o foco principal seja nas ligações proximais, primeiro avaliou-se como os níveis anteriores de ajuste, delinquência e uso de outras substâncias estão ligados ao uso de cigarro aos 14 anos [47].

Ajuste aos 14 anos

Adolescentes que usaram apenas cigarros eletrônicos, em relação aos que nunca usaram, tiveram níveis significativamente mais baixos de envolvimento escolar em 0,115 unidades (p <0,001), bem-estar em 0,371 unidades (p <0,001) e auto-estima em 0,112 unidades (p <0,001). Adolescentes que fumavam combustíveis ou eram usuários duplos tinham níveis significativamente mais baixos de envolvimento escolar (b = −.169 unidades; p <.001), bem-estar (b = −.539; p <.001) e autoestima (b = −.181; p <.001) em relação aos jovens que nunca usaram [47].

Delinquência aos 14 anos

Para todos os quatro resultados, as chances de delinquência foram maiores para usuários de combustível / duplos em relação aos “nunca” usuários, variando de chances 5,7 vezes maiores (p <0,001) de agir desordenadamente em público a

Parecer USP - OS 03/2022 - PARTE II GGTAB (Iniciação) (2783475) SEI 25351.911221/2019-74 / pg. 4015

11,9 vezes maiores (p <0,001) por vandalismo. As chances de delinquência foram significativamente maiores para usuários que usam apenas cigarros eletrônicos em comparação com os que nunca usam. Essas diferenças variaram de chances 3,9 vezes maiores (p <0,001) para agir desordenadamente em público a 6,0 vezes maiores (p <0,001) para vandalismo [47].

Uso de outras substâncias aos 14 anos

Em relação a nunca usuários, os usuários de combustível / duplo tinham chances 7,4 vezes maiores de beber álcool com frequência, 16,2 vezes maiores de beber muito e mais de 100 vezes maiores de usar maconha. As chances de uso de substâncias também foram maiores para usuários de cigarros eletrônicos apenas em comparação com “nunca” usuários, variando de chances 4,3 vezes maiores para beber álcool com frequência a 9,6 vezes maiores para uso de maconha [47].

Todos os 2.896 participantes preencheram os seguintes critérios de elegibilidade: (i) fumaram ≥1 cigarro combustível por semana no último ano; (ii) vaporizou ≥1 vezes por semana no último mês; (iii) ≥18 anos; (iv) não está atualmente inscrito em um programa presencial de cessação do tabagismo. Três variáveis para o uso de cigarros combustíveis e eletrônicos nos últimos 30 dias foram inseridas para classificar usuários duplos: dias de uso por semana, frequência de uso em um dia e tempo para o primeiro uso após acordar. As medidas basais de autorrelato avaliaram dados demográficos e comportamentos e características de fumar e vaping, incluindo dias de uso por semana, frequência de uso em um dia, tempo para o primeiro uso após acordar, vontade de fumar, motivação para parar de fumar, autoeficácia para se abster de fumar, meses desde o início do vaping, motivos para iniciar e manter o vaping e planos futuros para interromper o vaping[74].

Classe H-1, “Vapers leves”

Esses 225 participantes (8%) apresentaram níveis mais altos de tabagismo e níveis mais baixos de vaping. Uma característica importante é que todos relataram vaporizar 1 a 4 vezes por dia. Essa classe tinha uma porcentagem maior de mulheres, uma média de idade mais avançada e uma porcentagem

Parecer USP - OS 03/2022 - PARTE II GGTAB (Iniciação) (2783475) SEI 25351.911221/2019-74 / pg. 4016

menor com renda anual inferior a US$ 30.000. A porcentagem foi maior para fumar 30 minutos após acordar antes do uso duplo, maior para impulsos muito fortes de fumar e menor para considerar parar de fumar dentro de 30 dias. Os níveis médios de motivação e autoeficácia para parar de fumar foram menores. A porcentagem foi menor para o uso de cigarros eletrônicos em parar de fumar[74].

Classe H-2, "Fumantes regulares"

Esses 380 participantes (13%) apresentaram níveis mais altos de tabagismo e níveis mais baixos de vaping. Comparado ao H-1, houve níveis ligeiramente mais baixos de tabagismo e níveis mais altos de vaping (5 a 14 vezes por dia). Esta classe tinha uma média de idade relativamente alta. O comportamento de fumar (CPD e tempo para o primeiro cigarro) antes de se tornar um usuário duplo foi muito alto. Uma porcentagem maior relatou ter desejos muito fortes de fumar. A média de autoeficácia em parar de fumar foi menor[74].

Classe H-3, "Usuários duplos moderados"

Esses 247 participantes (9%) exibiram níveis mais altos de tabagismo e níveis moderados a altos de vaping (15 a 29 vezes por dia). A média de idade era maior. O comportamento tabágico antes do uso duplo foi muito elevado. A autoeficácia média de cessação foi menor[74].

Classe H-4, "Usuários duplos intensos"

Esta maior classe de 884 participantes (31%) exibiu níveis mais altos de tabagismo e vaping muito alto (≥30 vezes por dia ou continuamente). O comportamento tabágico antes do uso duplo foi muito elevado. Esta classe teve uma porcentagem maior daqueles que começaram a vaporizar ≥2 anos atrás e daqueles que não planejavam parar de vaporizar[74].

Classe L-1, "Usuários duplos leves"

Esses 178 participantes (6%) exibiram níveis mais baixos de tabagismo e vaping. A porcentagem de mulheres era maior, e a média de idade era mais jovem. O comportamento de fumar antes do uso duplo foi o mais baixo em todas as classes. A porcentagem daqueles que relataram impulsos muito fortes para fumar foi baixa e a autoeficácia média para parar de fumar foi alta[74].

Parecer USP - OS 03/2022 - PARTE II GGTAB (Iniciação) (2783475) SEI 25351.911221/2019-74 / pg. 4017

Classe L-2, “Vapers moderados”

Essa pequena classe (n = 98, 3%) exibiu níveis muito baixos de tabagismo e níveis baixos a moderados de vaping (10 a 14 vezes por dia). Não houve características demográficas ou relacionadas ao vaping distintas. O comportamento de fumar antes do uso duplo foi baixo. Houve menos relatos de desejos muito fortes de fumar, e a média de autoeficácia para parar de fumar foi maior[74].

Classe L-3, “Vapers regulares”

Essa pequena classe (n = 102, 4%) exibiu níveis muito baixos de tabagismo e níveis moderados de vaping (15 a 29 vezes por dia). Não havia características demográficas distintas. A dependência tabágica antes do uso duplo foi menor. As médias de motivação e autoeficácia para parar de fumar foram maiores[74].

Classe L-4, “Vapers pesados”

Esta segunda maior classe de 782 participantes (27%) exibiu níveis relativamente mais altos de vaping e níveis muito baixos de tabagismo. Todos relataram vaping ≥30 vezes por dia ou continuamente. A idade média era mais jovem. A porcentagem foi menor para fumar dentro de 30 minutos após acordar antes de se tornar um usuário duplo. Houve uma porcentagem menor relatando desejos muito fortes de fumar. A média de motivação e autoeficácia para parar de fumar foram altas. Houve uma porcentagem maior daqueles que começaram a vaporizar há ≥2 anos, que não planejavam parar de vaporizar e que estavam usando cigarros eletrônicos para parar de fumar[74].

Dos 494 participantes fumantes de cigarros, 409 participantes eram usuários duplos (82,8%). Cerca de metade dos participantes era do sexo masculino (51,0%; n = 252), com idade média de 21,40 anos (DP 1,20) e fumava menos ou igual a 10 cigarros diários (50,2%; n = 248). A maioria iniciou o primeiro cigarro aos 17 anos ou menos (78,3%; n = 387) e expressou um nível moderado de dependência de nicotina avaliado pelo escore HSI (66,2%; n = 327). Quase todos relataram tabagismo diário (92,9%; n = 459). Curiosamente, apenas alguns

Parecer USP - OS 03/2022 - PARTE II GGTAB (Iniciação) (2783475) SEI 25351.911221/2019-74 / pg. 4018

relataram tentativas de parar de fumar no ano passado (8,1%; n = 40) e intenção de parar de fumar (4,4%; n = 22)[89].

Estudantes de graduação que usam cigarros eletrônicos relataram dois motivos principais, incluindo ausência de odor de fumaça de cigarro (76,8%; n = 314) e disponibilidade de sabores (70,7%; n = 289). A percepção de efeitos menos nocivos do que de outras formas de produtos do tabaco, especialmente cigarros, ficou em terceiro lugar, mas em uma taxa muito menor (35,9%; n = 147), enquanto a ajuda para parar de fumar ficou em último lugar (11,7%; n = 48)[89].

Fumantes universitários que começaram a fumar aos 18 anos ou mais tinham maior probabilidade de serem usuários duplos do que aqueles que começaram a fumar aos 17 anos ou menos (OR: 2,79, IC 95%: 1,32–5,89, p = 0,007). Além disso, fumantes universitários que fumavam mais ou igual a 11 cigarros por dia eram mais propensos a serem usuários duplos do que aqueles que fumavam menos ou igual a 10 cigarros por dia (OR: 2,64, IC 95%: 1,52–4,61, p = 0,001). Por outro lado, fumantes universitários que tentaram parar de fumar no último ano eram menos propensos a serem usuários duplos (OR: 0,26, IC 95%: 0,12–0,56, p = 0,001)[89].

Em uma amostra de 708 adolescentes, este estudo comparou fatores de risco individuais, de pares e familiares que estão classicamente associados ao maior uso de substâncias entre usuários exclusivos de cigarros eletrônicos e usuários tradicionais de produtos de tabaco. Os usuários exclusivos de cigarros eletrônicos e os usuários tradicionais de produtos de tabaco compartilham muitos fatores de risco quando comparados aos não usuários. Análises adicionais compararam usuários exclusivos de cigarros eletrônicos com usuários exclusivos de tabaco tradicional e usuários duplos, com algumas diferenças surgindo. Poucos amigos (OR = 0,28, IC 99% [0,12, 0,67]) e uso de cigarro eletrônico por pares (OR = 0,26, IC 99% [0,13, 0,52]) e muitos amigos fumantes (OR = 2,17, IC 99% [1,23, 3,83]) previu maiores chances de ser um usuário exclusivo de tabaco tradicional em comparação com um usuário exclusivo de cigarro eletrônico. Status socioeconômico (SES) mais baixo (OR = 0,67, 99% CI [0,51, 0,90]) e muitos amigos (OR = 2,68, 99% CI [1,56, 4,59]) e tabagismo entre

Parecer USP - OS 03/2022 - PARTE II GGTAB (Iniciação) (2783475) SEI 25351.911221/2019-74 / pg. 4019

pares (OR = 1,91, 99% CI [1,17, 3,13]) previu maiores chances de ser um usuário duplo em comparação com um usuário exclusivo de cigarro eletrônico. Embora existam algumas diferenças entre usuários exclusivos de cigarros eletrônicos e usuários tradicionais de tabaco, seus perfis de risco geralmente são os mesmos. Os esforços de prevenção e intervenção direcionados ao produto tradicional do tabaco podem orientar os esforços para direcionar o uso de cigarros eletrônicos e o uso duplo[110].

Questão 4

Na hipótese de se observar o uso duplo, qual foi o primeiro produto a ser utilizado: DEF ou cigarros/outros produtos de tabaco tradicionais?

COMPASS é um estudo de coorte longitudinal de 9 anos (2012–2021) projetado para coletar informações sobre vários comportamentos de saúde entre uma amostra de alunos do 9º ao 12º ano de escolas secundárias canadenses, com idade aproximada de 13 a 18 anos [(48)].

Com relação às características da amostra, 54,6% eram do sexo feminino, 72,5% identificados como brancos e a maioria residia em Ontário. Além disso, 26,9% relataram ter pelo menos CAD $ 20 para gastos semanais. As diferenças nas características sócio demográficas e comportamentais foram demonstradas por grupos de uso (todos p <0,0001) [(48)].

Houve diferenças significativas na prevalência de uso exclusivo de e-cigarro, fumo exclusivo e duplo uso ao longo do tempo (W1-2: p <0,0001; W2-3: p <0,0001; W1-3: p <0,0001). Os achados mostraram um aumento de 157% na prevalência de fumantes exclusivos entre W1 e W3. Os resultados também demonstraram um aumento de 445% na prevalência de usuários de cigarros eletrônicos exclusivos entre W1 e W3. Houve aumento de 655% na prevalência de dupla usuária entre W1 e W3 [(48)].

Mais produtos já usados foi associado à escolha de tabaco sem fumaça como primeiro produto de tabaco (p <0,001), ser mais velho (p <0,001), homem (p

Parecer USP - OS 03/2022 - PARTE II GGTAB (Iniciação) (2783475) SEI 25351.911221/2019-74 / pg. 4020

<0,001), raça 'outra' (p <0,001), maior escolaridade dos pais (p <0,001) = 0,013), frequentar escola pública (p <0,001), viver em ambiente urbano (p <0,001), mais sintomas depressivos (p = 0,037) e uso de maconha (p = 0,013) [49].

A análise multivariada indicou que mais produtos já usados estava associado ao cigarro ser o primeiro produto usado (vs charutos; e-cigarros; narguilé; e maconha; p <0,001), além de ser mais velho (p = 0,012), masculino (p <0,001) e branco (vs preto; ou asiático; p <0,05) e uso de maconha pelos pais (p = 0,006)[49].

Mais produtos usados nos últimos 30 dias foi associado ao tabaco sem fumaça como primeiro produto usado (p = 0,003), ser mais jovem (p = 0,007), menor escolaridade dos pais (p = 0,039), sintomas depressivos (p = 0,001) e sintomas de TDAH (p = 0,021) e pais que usam maconha (p <0,001) [49].

Também se examinou o uso de cada produto do tabaco e maconha nos últimos 30 dias na onda 6 para determinar os preditores do uso atual de cada produto, focando especificamente no primeiro produto usado (usando cigarros como grupo de referência) como um preditor, controlando para todas as outras covariáveis [49].

Cigarros

Preditores de uso de cigarros nos últimos 30 dias (N = 201; 13,9%) incluíram o primeiro produto usado não sendo: charutos (OR = 0,44; IC de 95%: 0,27-0,72; p <0,001), cigarros eletrônicos (OR = 0,20 ; IC 95%: 0,06–0,67; p = 0,009), narguilé (OR = 0,35; IC 95%: 0,18–0,69; p = 0,002) ou maconha (OR = 0,47; IC 95%: 0,30–0,75; p = 0,001) [49].

Cigarrilhas (LCCs)

O uso de LCCs nos últimos 30 dias (N = 102; 7,0%) foi predito pelo primeiro produto usado não sendo maconha (OR = 0,47; IC 95%: 0,24-0,92; p = 0,027)[49].

Parecer USP - OS 03/2022 - PARTE II GGTAB (Iniciação) (2783475) SEI 25351.911221/2019-74 / pg. 4021

Tabaco sem fumaça

O uso de tabaco sem fumaça nos últimos 30 dias (N = 51; 3,5%) foi predito pelo primeiro produto usado sendo o tabaco sem fumaça (OR = 4,32; IC 95%: 1,58-11,79; p = 0,004) [49].

E-cigarros

O uso de cigarro eletrônico nos últimos 30 dias (N = 79; 5,4%) não foi significativamente associado ao primeiro produto usado (p = 0,081)[49].

Cachimbo de água

O uso de narguilé nos últimos 30 dias (N = 96; 6,6%) foi previsto pelo primeiro produto usado sendo o narguilé (OR = 2,45; IC de 95%: 1,22–4,92; p = 0,012)[49].

Maconha

Preditores de uso de maconha nos últimos 30 dias (N = 263/1384; 19,0%; N = 67 recusou-se a responder) incluíram o primeiro produto sendo maconha (OR = 1,90; IC 95%: 1,29-2,80; p = 0,001), mas não cachimbo de água (OR = 0,54; IC 95%: 0,30–0,99; p = 0,044) [49].

Os dados foram coletados das Ondas 1 e 2 dos Arquivos de Uso Público do Estudo PATH, realizados de 12 de setembro de 2013 a 30 de outubro de 2015. O Estudo PATH é uma coorte longitudinal representativa nacionalmente que examina o uso do tabaco e os resultados de saúde entre jovens adultos da população civil norte-americana não institucionalizada [50].

A maioria dos usuários duplos continuou fumando, com 25,5% dos usuários duplos relatando uso duplo na onda 2, e 59,2% dos usuários duplos mudando para o uso exclusivo de cigarros; 3,8% relataram a mudança para algum outro padrão de uso de poli tabaco na onda 2, todos relataram usar alguma forma de tabaco combustível. A abstinência de fumar foi baixa, com 4,8% dos usuários duplos em transição para o uso exclusivo de cigarro eletrônico e 6,7% se abstendo totalmente de nicotina e tabaco na onda 2. Os resultados ajustados indicaram que a probabilidade de se abster de fumar variou de acordo com a renda familiar anual, e frequência de e-cigarros e de cigarros na onda 1. Em

Parecer USP - OS 03/2022 - PARTE II GGTAB (Iniciação) (2783475) SEI 25351.911221/2019-74 / pg. 4022

comparação com usuários duplos da onda 1 com renda familiar anual mais alta, aqueles que relataram renda anual inferior a US $ 50.000 tiveram menor chance de abstinência do fumo na onda 2 (aOR: 0,54; 95% CI: 0,34-0,85). Além disso, os usuários duais da onda 1 que usaram cigarros eletrônicos todos os dias na onda 1 tiveram 85% mais chances de abstinência de fumar na onda 2 em comparação com aqueles que usaram cigarros eletrônicos alguns dias (aOR: 1,85; IC de 95%: 1,18–2,89. Em contraste, os usuários duplos da onda 1 que fumaram cigarros todos os dias foram menos propensos a se abster de fumar na onda 2 em comparação com aqueles que fumaram alguns dias na onda 1 (aOR: 0,33; IC 95%: 0,21-0,51). O uso de e-cigarros recarregáveis, o uso de e-cigarros recarregáveis e o uso de e-cigarros porque “dá a sensação de fumar um cigarro normal” não foram significativamente associados à abstinência de fumar na onda 2 [(50)].

Dos 422 participantes inscritos no início do estudo, 322 (76,3%) completaram a avaliação do primeiro ano. Fumantes e usuários duplos que completaram a avaliação do ano 1 diferiram em muitas variáveis de linha de base, incluindo raça, educação e cigarros fumados por dia. Não houve diferença na raça, etnia, educação, história psiquiátrica, tempo até o primeiro cigarro, cigarros por dia ou eventos de vapor por dia entre aqueles que completaram e não completaram a avaliação do ano 1. Da mesma forma, entre os fumantes, aqueles que completaram as avaliações do ano 1 eram mais propensos a serem mulheres (78,0% vs. 63,1%, $\chi 2 = 4,46$, $p = 0,04$) e mais velhos (45,27 [DP = 14,00] vs. 36,22 [DP = 13,28], $t = -3,86$, $p < 0,001$). Novamente, não houve diferenças de raça, etnia, educação, história psiquiátrica, tempo até o primeiro cigarro ou cigarros por dia em relação à conclusão da avaliação do ano 1 [(51)].

A abstinência de cigarro combustível com prevalência pontual de sete dias confirmada bioquimicamente no ano 1 (n = 279) foi alcançada por 2 (1,9%) fumantes iniciais e 14 (8,0%) usuários duais ($\chi 2 = 4,57$, $p = 0,03$). No entanto, a abstinência de prevalência pontual de 30 dias autor referida (n = 322) de cigarros combustíveis não diferiu significativamente entre os dois grupos de uso: 3 (2,6%) fumantes iniciais e 15 (7,3%) usuários duplos ($\chi 2 = 3,19$, $p = 0,07$). Com relação ao uso de cigarro eletrônico, no ano 1, 6,0% dos fumantes da linha de base e

Parecer USP - OS 03/2022 - PARTE II GGTAB (Iniciação) (2783475) SEI 25351.911221/2019-74 / pg. 4023

54,6% dos usuários duais da linha de base relataram vaping nos últimos 30 dias ($\chi 2 = 75,67$, $p < 0,001$) [51].

Entre os participantes que continuaram fumando no ano 1 (n = 258), os usuários duplos no ano 1 passaram de fumar uma média de 13,14 (DP = 7,61) cigarros por dia no início do estudo para 11,66 (DP = 9,38) cigarros por dia no ano 1, enquanto os fumantes exclusivos no ano 1 passaram de fumar em média 14,56 (DP = 9,10) cigarros por dia no início do estudo para 14,20 (DP = 11,25) cigarros por dia no ano 1. No entanto, entre os 258 participantes que ainda fumavam no ano 1 , as diferenças nos cigarros fumados por dia entre os usuários duplos e fumantes exclusivos no início do estudo ou ano 1 e a mudança do início ao ano 1 não foram estatisticamente significativas [51].

Examinamos as transições nos padrões de uso a cada 4 meses. Os padrões de transição entre os fumantes exclusivos ilustram que a grande maioria manteve um padrão de fumo exclusivo. Embora alguns fumantes tenham experimentado o uso duplo, esse padrão não persistiu na avaliação subsequente de 4 meses; quase todos os fumantes da linha de base estavam usando apenas cigarros combustíveis no ano 1 (97,4%). Entre os usuários duplos, menos da metade manteve o padrão de fumar e vaporizar ao longo do tempo. No ano 1, a maioria dos usuários duplos da linha de base fez a transição para um resultado de uso diferente. Daqueles em transição do uso duplo que foram contatados no ano 1, 86% fizeram a transição para o fumo exclusivo [51].

Entre os usuários duais da linha de base, a continuação do tabagismo no ano 1 foi prevista pelas seguintes medidas da linha de base (junto com as porcentagens daqueles que continuaram fumando): fumar dentro de 30 minutos após acordar (96,4%) versus aqueles que começaram a fumar no final do dia (85,1%; p = 0,004), não ter planos de parar de fumar no próximo ano (n = 57; 96,5% fumar no ano 1) versus ter planos de parar (n = 145; 91,7%; p = 0,02), uma pontuação FTCD mais alta (4,31 [2,42] vs. 2,33 [2,53]; p = 0,003), menor motivação para parar de fumar (3,61 [1,68] vs. 4,87 [1,41]; p = 0,01), fumar um maior número de cigarros por dia (12,99 [7,47] vs . 6,53 [3,29]; p = 0,001), um nível de cotinina mais alto (1193,82 [788,84] vs. 639,20 [572,90]; p = 0,01), e

Parecer USP - OS 03/2022 - PARTE II GGTAB (Iniciação) (2783475) SEI 25351.911221/2019-74 / pg. 4024

maior auto avaliação do vício em cigarros (75,68 [22,96] vs. 60,73 [23,88] ; p = 0,02) [51].

Entre os usuários duais da linha de base, as seguintes variáveis da linha de base previram o uso contínuo de cigarros eletrônicos no ano 1: raça branca em comparação com negra ou outra raça (64,1% vs. 20,7% vs. 43,8%; p <0,001), renda familiar igual ou superior a $ 25.000 (65,5% vs. 49,1%; p = 0,02), usando uma bateria recarregável versus uma bateria não recarregável (58,8% vs. 30,8%; p = 0,049), vivendo com uma “vaper” (65,5% vs. 49,6%; p = 0,04), vaporizando dentro de 30 minutos após acordar (73,1% vs. 45,7%; p <0,001), maior auto avaliação do vício em cigarros eletrônicos (46,79 [28,22] vs. 30,50 [22,11]; p <0,001), menor confiança em capacidade de parar de vaping (4.61 [2.02] vs. 5,44 [1,76]; p = 0,02), menor motivação para parar de vaporizar (2,29 [1,56] vs. 3,14 [2,14]; p = 0,02), vaporizar em mais dias / semana (5,93 [1,85] vs. 4,58 [2,09]; p <0,001) e mais vapor / dia (11,42 [15,56] vs. 6,34 [6,37]; p = 0,01) [51].

Examinando-se os preditores de transições do uso duplo para apenas fumo, apenas vapor ou nenhum uso no ano 1, não houve diferenças no resultado de uso no ano 1 por gênero, etnia hispânica, educação, renda, comorbidade psiquiátrica ou cônjuge / parceiro de fumar. No entanto, raça, uma variedade de medidas de dependência de combustível e e-cigarro, motivação para parar de vaporizar e fumar, mudanças no tabagismo como resultado da vaporização e uso de um e-cigarro com bateria recarregável foram preditores básicos do resultado de uso no ano 1. Quando identificamos o modelo de melhor ajuste para prever os dois resultados mais comuns entre os usuários duais da linha de base (ou seja, manter o uso duplo ou passar para fumar apenas), a regressão logística revelou que raça previu no ano 1 o status de uso. Especificamente, ser branco, foi relacionado ao aumento da probabilidade de uso contínuo [51].

Os participantes que fumavam exclusivamente relataram 118,3 [desvio padrão (DP) = 87,3] eventos de tabagismo e completaram 98,3% das solicitações de avaliação de contexto. Usuários duais relataram 95,8 (DP = 86,3) eventos de tabagismo e 98,2 (DP = 225,7) eventos de vaping e completaram 98,4% dos prompts de avaliação do contexto de tabagismo e 97,9% dos prompts de

Parecer USP - OS 03/2022 - PARTE II GGTAB (Iniciação) (2783475) SEI 25351.911221/2019-74 / pg. 4025

avaliação do contexto de vaping. Os fumantes exclusivos diferiram significativamente dos grupos de usuários duplos, pois os usuários duplos eram significativamente mais propensos a ser brancos, relatar um histórico psiquiátrico, morar com alguém que vaporiza, relatar fumar significativamente menos cigarros por dia, relatar mais motivação em parar de fumar (embora apenas um média de 3,8 de 10 possíveis) e têm pontuações mais baixas. O tipo de dispositivo mais utilizado foi o cartucho recarregável (66,3%), seguido dos cartuchos substituíveis (21,3%) e descartáveis (8,8%). Os sabores de e-líquido mais usados foram frutas (45,3%) e mentol (16,4%). O teor de nicotina preferido no e-líquido (listado em ordem de prevalência) foi de 1 a 6 mg = 27,8%, 7 a 12 mg = 26,4%, 18 a 24 mg = 25,0%, 13 a 17 mg = 13,9%, > 24 mg = 4,9% e 0 mg = 2,1%. As análises não levaram em conta as diferenças de produto entre os usuários duais[82].

Modelos de regressão linear hierárquica com inclinações aleatórias e interceptações examinaram os efeitos do contexto dentro e entre os sujeitos na probabilidade de fumar (versus fumar); efeitos fixos significativos foram testados para moderação por dependência de cigarro eletrônico. Usuários duais relataram significativamente mais tragadas/cigarro [média = 13,1, desvio padrão (DP) = 10,2] do que eventos de tragadas/vape (média = 11,7, SD = 11,5; P = 0,01). A dependência de cigarro eletrônico moderou a influência de sugestões sociais (P = 0,02) e restrições ao fumo (P = 0,003) na probabilidade de vaporizar versus fumar [razão de chances (OR) = 2,30, P = 0,02]. O contexto estava mais relacionado a qual produto foi usado naqueles com baixa e alta dependência de cigarro eletrônico. Relatos de fortes desejos de fumar e expectativas positivas de cigarros foram associados a uma probabilidade reduzida de vaporizar, enquanto fortes desejos de fumar e expectativas positivas de vaporizar foram relacionados ao aumento da probabilidade de vaporizar. Entre os usuários duplos de cigarros e e-cigarros sem motivação para parar, o vaping parece estar relacionado a sinais internos e mais altamente ligado a contextos sociais e restrições ao fumo (ou seja, sob controle de estímulo externo mais forte) entre aqueles com baixo a moderado, e dependência de cigarro em comparação com alta dependência de cigarro eletrônico. Essas descobertas ilustram a importância dos fatores contextuais no uso de produtos de tabaco entre usuários duais, com

Parecer USP - OS 03/2022 - PARTE II GGTAB (Iniciação) (2783475) SEI 25351.911221/2019-74 / pg. 4026

a influência do contexto sendo reduzida em altos níveis de dependência de cigarros eletrônicos[82].

Novos produtos de tabaco e nicotina surgiram no mercado nos últimos anos. A maioria das pesquisas envolveu apenas um produto por vez, geralmente cigarros eletrônicos, enquanto pouco se sabe sobre o uso múltiplo de produtos de tabaco e nicotina entre adolescentes. Examinamos o uso único, duplo e triplo de cigarros, cigarros eletrônicos e snus entre adolescentes nórdicos, usando dados de jovens de 15 a 16 anos (n = 16.125) do European School Survey Project on Alcohol and other Drugs (ESPAD) recolhido em 2015 e 2019 na Dinamarca, Finlândia, Islândia, Noruega, Suécia e Ilhas Faroé. O uso vitalício específico de qualquer um desses produtos no país variou entre 40% e 50%, e o uso atual entre 17% e 31%. Os cigarros foram o produto mais comum em todos os países, exceto na Islândia, onde os cigarros eletrônicos foram notavelmente mais comuns. A proporção de usuários duplos e triplos foi inesperadamente alta entre os usuários experimentais (24%–49%) e atuais (31–42%). O uso triplo foi menos comum do que o uso duplo. Os padrões dos usuários variaram um pouco entre os países, e a Islândia diferiu substancialmente dos outros países, com uma alta proporção de usuários únicos de cigarro eletrônico. Mais conhecimento sobre os padrões de uso múltiplo de produtos de tabaco e nicotina e sobre o risco potencial e os fatores de proteção são necessários para intervenções direcionadas e esforços de prevenção[87].

Para concluir, encontramos semelhanças e diferenças na prevalência de diferentes padrões de uso de cigarros, e-cigarros e snus entre adolescentes nos países nórdicos. No geral, os cigarros convencionais foram os produtos de tabaco ou nicotina mais populares entre os usuários experimentais e atuais em todos os países nórdicos, exceto na Islândia, que se destacou com uma baixa prevalência de tabagismo e uma alta prevalência de uso de cigarros eletrônicos. Embora o uso único tenha sido mais prevalente do que o uso múltiplo entre os usuários atuais e experimentais, as proporções de usuários múltiplos foram notavelmente altas. Esta constatação chama a atenção ao planejar futuros esforços de prevenção. Para entender melhor o uso múltiplo de tabaco e produtos de nicotina entre adolescentes, é necessário mais conhecimento sobre

Parecer USP - OS 03/2022 - PARTE II GGTAB (Iniciação) (2783475) SEI 25351.911221/2019-74 / pg. 4027

os padrões de usuários entre ambos os sexos e a transição de adolescentes entre diferentes tipos de tabaco e produtos de nicotina, como tabagismo, e uso de cigarro eletrônico. O conteúdo de nicotina dos cigarros eletrônicos, bem como de outros novos produtos, também deve ser incluído em estudos com jovens, uma vez que a natureza produtora de dependência da nicotina é um dos fatos mais importantes que contribuem para a popularidade do tabaco e dos produtos de nicotina. Além disso, é importante que estudos futuros investiguem as características do usuário, incluindo preditores conhecidos do tabagismo, como busca de sensações, outros comportamentos desviantes e problemas de saúde mental. O conhecimento sobre fatores de risco potenciais e responsabilidades comuns é importante para intervenções direcionadas ou esforços de prevenção[87].

Conduzimos um estudo longitudinal de métodos mistos em Dunedin, Nova Zelândia, durante 2018 e 2019. Participantes intencionalmente selecionados (N = 45; idade (≥18 anos), sexo, etnias, cigarros/dia) que desejavam parar de fumar. Os participantes receberam um dispositivo ENDS de segunda geração (caneta vape ou dispositivo “tanque” inicial) no início de sua tentativa de parar e foram solicitados a preencher pesquisas diárias baseadas em smartphones avaliando o tabagismo e o uso de ENDS. Gráficos Sunburst e um gráfico de sequência foram usados para descrever os padrões semanais e diários de tabagismo e uso de ENDS (somente fumar, usar apenas ENDS, uso duplo, abstinência). Os movimentos relatados com mais frequência entre os participantes, classificados de acordo com o comportamento da semana de estudo, ocorreram entre o uso duplo e o uso exclusivo de ENDS (e vice-versa). Um grupo menor relatou passar do uso duplo para o fumo exclusivo (e muitas vezes de volta ao uso duplo), e um pequeno número relatou passar da abstinência para diferentes ENDS e comportamentos de uso de tabaco fumado. As visualizações de dados com foco nos participantes que forneceram dados durante cada uma das semanas 9–12 indicam que apenas uma minoria relatou uso duplo contínuo; em vez disso, a maioria dos participantes indicou uso variado de tabaco fumado e ENDS, que incluiu períodos de uso duplo. A considerável variedade observada dentro e entre os participantes do estudo sugere que a alta variabilidade é típica e não excepcional. As transições do tabagismo para o uso de ENDS podem envolver

Parecer USP - OS 03/2022 - PARTE II GGTAB (Iniciação) (2783475) SEI 25351.911221/2019-74 / pg. 4028

períodos consideráveis de uso duplo, que provavelmente será dinâmico e potencialmente sustentado por vários meses[101].

Poucos estudos examinaram preditores de uso exclusivo de cigarro eletrônico, tabagismo exclusivo e uso duplo entre os jovens. Investigamos se a frequência do uso de cigarros eletrônicos e do tabagismo previu o envolvimento em diferentes grupos de uso após um acompanhamento de 1 e 2 anos entre uma amostra de jovens canadenses. Uma amostra longitudinal de jovens que participaram de três ondas do COMPASS [Onda 1 (S1) 2015/16, Onda 2 (S2) 2016–17, Onda 3 (S3) 2017/18] foi identificada (N = 5.704). A regressão logística multinomial foi usada para examinar se a frequência de uso de cigarro eletrônico e tabagismo na S1 previu o envolvimento em diferentes grupos de uso na S2 e S3. Da mesma forma, examinamos se as mudanças na frequência de uso de cigarro eletrônico e tabagismo entre S1 e S2 previam o envolvimento em diferentes grupos de uso na S3. Os usuários de cigarro eletrônico que relataram uso em 4 ou mais dias por mês na S1 tiveram maior chance de uso duplo na S2, em comparação com os não usuários (aOR = 11,22, p < 0,0001). Aqueles que reduziram a frequência de uso de cigarro eletrônico entre S1 e S2 tiveram menor chance de uso exclusivo de cigarro eletrônico e uso duplo na S3 (aOR = 0,18 e 0,17, respectivamente; ambos p < 0,05). Aqueles que aumentaram a frequência de tabagismo entre a S1 e a S2 tiveram maiores chances de fumar exclusivamente e fazer uso duplo na S3 (aOR = 22,65 e aOR = 9,92, respectivamente; ambos p < 0,0001). As reduções na frequência do uso de cigarros eletrônicos pareceram ter um efeito protetor na redução do uso exclusivo de cigarros eletrônicos e no uso duplo no acompanhamento. Aumentos na frequência de tabagismo foram um preditor significativo de tabagismo exclusivo e uso duplo[114].

Parecer USP - OS 03/2022 - PARTE II GGTAB (Iniciação) (2783475) SEI 25351.911221/2019-74 / pg. 4029

Questão 5

O uso de DEF pode ser fator de risco para o uso de outras drogas (efeito porta de entrada)? Em caso positivo qual seria o risco?

Os dados longitudinais foram derivados de um estudo de vigilância de resposta rápida de jovens adultos (com idade entre 18 e 29 anos) nos cinco condados ao redor das quatro maiores cidades do Texas (Austin, Houston, San Antonio e Dallas / Fort Worth). Mais de 13.000 estudantes universitários (n = 13.714) eram elegíveis para participar e, destes, 5.482 (40%) forneceram consentimento informado e completaram a pesquisa de base em novembro de 2014 a fevereiro de 2015 usando pesquisas online (63,4% mulheres e 36,3% não Hispânicos brancos, 31,1% hispânicos, 8,1% negros não hispânicos e 16,9% asiáticos). Os dados subsequentes foram coletados online a cada 6 meses. Esta análise usa dados das ondas 1–6 [52].

O uso de tabaco combustível nos últimos 30 dias foi quase duas vezes mais prevalente do que o uso de cigarro eletrônico nos últimos 30 dias entre jovens adultos de 18 a 25 anos (31,8% contra 16,9%), e o uso de maconha nos últimos 30 dias foi de cerca de 25% na linha de base em 2014 [52].

O uso de qualquer produto do tabaco nos últimos 30 dias e o uso de maconha nos últimos 30 dias previram maiores chances de uso do mesmo produto nos últimos 30 dias. O co-uso ocorreu em cada onda; e o uso de qualquer tabaco e maconha nos últimos 30 dias previu maiores chances de uso da outra substância nas ondas 3-6 [52].

Qualquer uso de tabaco nos últimos 30 dias previu de forma bastante consistente o uso subsequente de maconha nas ondas 3-6, com as chances de uso de maconha nos últimos 30 dias na onda 6 para aqueles que usaram qualquer produto do tabaco nos últimos 30 dias na onda 5 sendo 1.156 (IC 95% 1,105-1,209), em comparação com aqueles que não usaram nenhum tabaco nos últimos 30 dias na onda 5. O uso de maconha nos últimos 30 dias previu qualquer uso de tabaco em quase todas as ondas [52].

Parecer USP - OS 03/2022 - PARTE II GGTAB (Iniciação) (2783475) SEI 25351.911221/2019-74 / pg. 4030

O uso de produtos de tabaco combustíveis nos últimos 30 dias e o uso de produtos de maconha nos últimos 30 dias previu o uso de 30 dias desse mesmo produto em todas as ondas 1–6 [52].

O uso de tabaco combustível nos últimos 30 dias previu o uso subsequente de maconha apenas das ondas 5 a 6; o uso de maconha nos últimos 30 dias previu o uso de tabaco combustível apenas das ondas 3 a 6; e a magnitude dessas vias recíprocas era comparável àquelas da maconha ao uso de tabaco combustível[52].

O uso de cigarros eletrônicos nos últimos 30 dias e o uso de produtos de maconha nos últimos 30 dias previu o uso passado de 30 dias desse mesmo produto em todas as ondas 1–6, o co-uso ocorreu em quase todas as ondas e vias recíprocas significativas entre as últimas. O uso diário de cigarros eletrônicos e maconha previu o uso subsequente da outra substância nas ondas 3 a 6. O uso de cigarro eletrônico nos últimos 30 dias previu o uso subsequente de maconha das ondas 3 a 6 [52].

Este estudo pesquisou 562 clientes de 20 programas residenciais de tratamento de SUD localizados na Califórnia, EUA, em 2019 [53].

Entre todos os 562 clientes pesquisados, 340 relataram tabagismo atual. Entre 340 fumantes atuais de cigarros, 317 (93,2%) relataram o uso na vida de qualquer produto de cannabis e 23 (6,8%) relataram nunca ter usado um produto de cannabis. Entre os fumantes atuais de cigarros que relataram uso de cannabis ao longo da vida, 197 (64,4%) relataram uso de “blunt” / “spliff” ao longo da vida e 109 relataram nunca ter usado “blunt” / “spliff” [53].

Entre os fumantes atuais que compõem as análises de “blunt” / “spliff” (N = 329), a idade média era 37.8, (dp = 11,4) com a maioria identificando-se como homem, 33,7% identificando-se como hispânico / latino e 38,6% como branco não hispânico. Houve 117 (35,6%) que relataram o ensino médio e 119 (36,2%) relataram mais do que o ensino médio. Os estimulantes foram relatados como

Parecer USP - OS 03/2022 - PARTE II GGTAB (Iniciação) (2783475) SEI 25351.911221/2019-74 / pg. 4031

principal medicamento para entrada no tratamento por 47,7%, seguido por 21,7% relatando opioides. A cannabis foi relatada como uma droga primária ou secundária para entrada no tratamento por 12,7% dos participantes, enquanto 23,4% relataram o uso de cannabis / THC em cigarros eletrônicos / canetas "vape" [53].

Os usuários de "blunt" / "spliff" eram mais jovens (p <0,0001), eram mais frequentemente brancos não hispânicos e eram menos afro-americanos (p <0,018). Usuários de cigarros "blunt" / "spliff" foram significativamente mais propensos a relatar o uso de cannabis / THC em cigarros eletrônicos / canetas vaporizadoras (p <0,0001) [53].

Os participantes que relataram uso ao longo da vida de cannabis / THC em cigarros eletrônicos / canetas "vape" foram 4,26 vezes mais propensos a relatar o uso "blunt" / "spliff" na vida (IC 95%: 1,54-11,80). Os participantes que relataram o uso de charutos / cigarrilhas na vida foram 2,95 vezes mais propensos a relatar o uso de cigarros (IC: 1,37–6,32). Os participantes que pensaram em parar de fumar nos próximos 30 dias foram significativamente menos propensos a relatar o uso de "blunt" / "spliff" (OR = 0,37, IC: 0,23-0,60). No entanto, aqueles que relataram que queriam ajuda para parar de fumar eram significativamente mais propensos a relatar o uso de "blunt" / "spliff" ao longo da vida (OR = 2,39, IC: 1,52–3,77) [53].

Estudantes [1031 (45,4%) homens; idade média (desvio padrão) no início do estudo = 14,6 (0,39) anos] que nunca havia usado nenhum produto de tabaco ou cannabis na avaliação inicial do 9º ano (n = 2272). Foram coletadas medidas de autor relato de cigarro eletrônico (e-cigarro), cigarro combustível, narguilé, charuto / cigarrilha e uso de maconha em cada avaliação. Foram identificadas quatro classes distintas de iniciação ao uso de tabaco e cannabis: (1) iniciadores precoces e de alto risco de cannabis e poli tabaco (n = 116; 5,1%); (2) iniciadores precoces de cannabis e poli tabaco (n = 172; 7,6%); (3) iniciadores tardios de cannabis e e-cigarro (n = 431; 19,0%); e (4) abstêmios (n = 1553; 68,4%). No início do estudo, idade avançada para os primeiros e de alto risco para os iniciadores de cannabis e poli tabaco [odds ratio (OR) = 1,22, intervalo de

Parecer USP - OS 03/2022 - PARTE II GGTAB (Iniciação) (2783475) SEI 25351.911221/2019-74 / pg. 4032

confiança de 95% (CI) = 1,10, 1,35, P <0,001], uso de cannabis por pares (OR = 1,60, IC 95% = 1,23, 2,08, P <0,001) e comportamento delinquente (OR = 1,30, IC 95% = 1,08, 1,55, P = 0,004) foram associados à adesão às três classes de iniciação (versus abstêmios). A participação na classe de iniciantes de cannabis e poli tabaco de alto risco (em comparação com três outras classes) foi significativamente associada com o aumento da frequência dos últimos 30 dias e da intensidade diária de uso na avaliação final (valores P <0,001) [54].

O presente estudo foi baseado em dados secundários extraídos da Pesquisa baseada na Web de Comportamentos de Risco da Juventude da Coreia (KYRBWS) [55].

Um total de 12,3% dos adolescentes do sexo masculino e 3,1% das mulheres já haviam usado cigarros eletrônicos, e 4,4% dos adolescentes do sexo masculino e 1,2% das mulheres já haviam usado produtos do tabaco “heat not burn” (HNB). As proporções de já ter usado cigarros eletrônicos e de produtos do tabaco HNB aumentaram com o aumento da série escolar. Entre aqueles que tinham baixo desempenho acadêmico auto percebido, a proporção de que já haviam usado cigarros eletrônicos (18,0%) era mais do que o dobro daqueles com alto desempenho acadêmico auto percebido (6,6%). Entre aqueles com baixa auto percepção de desempenho acadêmico, a proporção de pessoas que já usaram produtos do tabaco HNB (7,1%) também foi mais do que o dobro entre aqueles com alta auto percepção de desempenho acadêmico (2,9%). A proporção de pessoas que já usaram cigarros eletrônicos entre aqueles com baixa percepção econômica (17,9%) foi quase o dobro daquela entre aqueles com alta percepção econômica (9,7%). Da mesma forma, o uso de produtos de tabaco HNB entre aqueles com baixa percepção econômica (8,4%) foi quase o dobro do que entre aqueles com alta percepção econômica (4,2%). Além disso, quase dois terços (65,2%) dos fumantes atuais relataram já ter usado cigarros eletrônicos e quase um terço (32,4%) relatou já ter usado produtos do tabaco HNB [55].

As taxas de tabagismo atual e o uso de cigarros eletrônicos e produtos do tabaco HNB foram mais altas nos participantes que beberam álcool mais de 10 dias por mês, seguidos por aqueles que beberam de 6 a 9 dias por mês e de 1 a 5 dias

Parecer USP - OS 03/2022 - PARTE II GGTAB (Iniciação) (2783475) SEI 25351.911221/2019-74 / pg. 4033

por mês (P <0,001). Além disso, as taxas de tabagismo atual e o uso de cigarros eletrônicos e produtos do tabaco HNB foram maiores nos participantes que beberam mais de quatro garrafas de cerveja, seguidos por aqueles que beberam mais de duas, mas não mais de quatro garrafas de cerveja, e aqueles que beberam duas ou menos garrafas de cerveja. As taxas de tabagismo atual, bem como o uso de cigarros eletrônicos e produtos do tabaco HNB, foram mais altas em participantes que sofreram intoxicação por álcool por mais de 5 dias por mês, seguidos por aqueles que experimentaram intoxicação por álcool 3-4 dias por mês e 1 –2 dias por mês (P <0,001). Além disso, as taxas de tabagismo atual e o uso de cigarros eletrônicos e produtos do tabaco HNB foram mais altas nos participantes que conseguiram comprar álcool sem nenhum esforço, seguidos por aqueles que conseguiram comprar álcool com esforço e aqueles que não conseguiram para comprar álcool. As taxas de tabagismo atual e de já ter usado cigarros eletrônicos e produtos do tabaco HNB também foram maiores em participantes que eram usuários de drogas, seguidos por aqueles que já haviam usado drogas [55].

No modelo de regressão logística múltipla, que ajustou por gênero, série, desempenho escolar percebido, status econômico percebido e situação de tabagismo, já ter usado cigarros eletrônicos e produtos do tabaco HNB foi significativamente associado a cada comportamento relacionado ao álcool e uso de drogas [55].

Os maiores ORs de já ter usado cigarros eletrônicos foram 3,47 (IC 95%: 2,80-4,31), 2,61 (IC 95%: 2,13-3,19) e 1,96 (IC 95%: 1,79-2,16), e os maiores ORs de já ter usado produtos de tabaco HNB foram 4,10 (IC 95%: 3,20-5,27), 2,95 (IC 95%: 2,35-3,69) e 1,92 (IC 95%: 1,63-2,26) para participantes que beberam álcool por mais de 10 dias por mês, seis a nove dias por mês e um a cinco dias por mês, respectivamente, do que para não bebedores, e a probabilidade de alguma vez ter usado cigarros eletrônicos e produtos de tabaco HNB aumentou com a frequência de 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 os maiores ORs de já 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%:

Parecer USP - OS 03/2022 - PARTE II GGTAB (Iniciação) (2783475) SEI 25351.911221/2019-74 / pg. 4034

1,06-1,61), para participantes que beberam mais de quatro garrafas de cerveja, mais do que duas, mas não mais do que quatro garrafas, e duas ou menos garrafas, respectivamente, do que para os que não bebem, e a probabilidade de alguma vez ter usado cigarros eletrônicos e produtos de tabaco HNB aumentou com a quantidade de bebida (P <. 001) [55].

Além disso, os maiores ORs de já ter usado cigarros eletrônicos foram 4,03 (IC 95%: 2,34-6,94), 3,97 (IC 95%: 2,27-6,96) e 2,11 (IC 95%: 1,78-2,50), e o ORs mais elevados de já ter usado produtos de tabaco HNB foram 5,74 (IC 95%: CI: 3,60–9,17), 3,11 (IC 95%: 1,94–4,98) e 1,85 (IC 95%: 1,50–2,28), para participantes que experimentaram 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 bebia, e a probabilidade de alguma vez ter usado cigarros eletrônicos e produtos de tabaco HNB aumentou com a frequência de intoxicação por álcool (P <0,001) [55].

Tomando os participantes que nunca usaram drogas como grupo de referência, os maiores AORs para os participantes que eram usuários de drogas atuais 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 haviam usado cigarros eletrônicos (P <0,001) e 12,17 (IC 95%: 6,02–24,59) e 4,92 (IC 95%: 3,31–7,29) para aqueles que já haviam usado produtos de tabaco HNB (P <0,001), respectivamente [55].

Duas ondas de dados do Estudo de Avaliação da População do Tabaco e Saúde (PATH), uma coorte longitudinal nacionalmente representativa de mais de 45.000 adultos e jovens foram analisadas [56].

Quase metade da amostra (47,0%) percebeu que os cigarros eletrônicos eram menos nocivos que os cigarros. Quase um terço já havia sido exposto ao fumo passivo (32,3%), tinha um familiar que morava com eles que fazia uso de tabaco (30,1%) e lembrava-se de propagandas de cigarros eletrônicos (29,5%). Entre os nunca usuários na onda 1, 13,2% iniciaram o uso de álcool, 5,1% e-cigarros, 4,4% maconha e 2,1% começaram a usar cigarros na onda 2 [56].

Parecer USP - OS 03/2022 - PARTE II GGTAB (Iniciação) (2783475) SEI 25351.911221/2019-74 / pg. 4035

Entre os jovens que nunca usaram produtos de tabaco, maconha ou álcool na onda 1, ser suscetível a cigarros eletrônicos na onda 1 foi significativamente associado a maiores chances de iniciar o uso de cigarros eletrônicos (Odds Ratio ajustado [aOR], 2,22; 95 % CI, 1,55–3,18), maconha (aOR, 1,66; 95% CI, 1,12–2,46) e álcool (aOR 1,61; 95% CI, 1,26–2,06) na onda 2, após ajuste para outros fatores de risco e características sócio demográficas. A susceptibilidade ao cigarro eletrônico também foi significativamente associada ao uso de cigarro eletrônico nos últimos 30 dias (aOR, 3,64; IC de 95%, 1,93–6,89). Além disso, a suscetibilidade ao cigarro eletrônico foi associada à iniciação do cigarro (OR não ajustado, 4,18; IC 95% 2,80-6,24) e após 30 dias de uso (OR não ajustado, 4,86; IC 95%, 2,66-8,86) [56].

A suscetibilidade ao cigarro, o desempenho acadêmico, as percepções de dano e busca de sensação, e a exposição ao uso de tabaco ou a variáveis de publicidade foram todas estatisticamente associadas à suscetibilidade ao uso de cigarro eletrônico na onda 1 (OR não ajustado, 1,40-17,96) [56].

Jovens com pontuações médias mais altas de busca de sensação tiveram chances aumentadas de iniciação de cigarros eletrônicos (aOR, 1,37; IC 95%, 1,15-1,63), maconha (aOR, 1,48; IC 95%, 1,24-1,78), álcool (aOR, 1,35; IC 95%, 1,22-1,50), cigarro eletrônico nos últimos 30 dias (aOR, 1,44; IC 95%, 1,08-1,93) e cigarro (aOR, 1,55; IC 95%, 1,13-2,13) [56].

Ser de 15 a 17 anos, mulher, afro-americana ou hispânica foi estatisticamente associado à suscetibilidade a cigarros eletrônicos na onda 1 (OR não ajustado de 0,86-1,45). As mulheres tiveram maiores chances de iniciar o uso de álcool (aOR, 1,82; IC de 95%, 1,51–2,19) e cigarro após 30 dias (aOR, 1,90; IC de 95%, 1,03–3,48) em comparação com os homens. Em comparação com os jovens brancos, os jovens afro-americanos e hispânicos diminuíram as chances de iniciar o uso de cigarros eletrônicos e cigarros nos últimos 30 dias (aOR, 0,20–0,70). Os jovens hispânicos diminuíram as chances de iniciar o uso do cigarro (aOR, 0,48; 95% CI, 0,28-0,83), e os jovens afro-americanos diminuíram as chances de iniciar o uso de álcool (aOR, 0,62; 95% CI, 0,46-0,83). Jovens com pais com alto nível de escolaridade (bacharelado ou superior) diminuíram as

Parecer USP - OS 03/2022 - PARTE II GGTAB (Iniciação) (2783475) SEI 25351.911221/2019-74 / pg. 4036

chances de iniciação ao cigarro e após 30 dias de uso e iniciação de maconha (aOR, 0,16-0,62) [56].

A amostra para este estudo incluiu 2.299 indivíduos que preencheram questionários durante a primavera de seu último ano em 2015 [57].

Estima-se que 30% dos alunos do último ano do ensino médio nos EUA foram usuários de cigarros eletrônicos ao longo da vida. Não houve diferenças significativas na prevalência do uso de cigarro eletrônico ao longo da vida entre aqueles com menos de 18 anos (29,5%) em comparação com aqueles com 18 anos ou mais (31,5%, p = 0,43). Entre os usuários de cigarros eletrônicos, a prevalência de tabagismo atual e ao longo da vida e comportamentos de uso de outras substâncias foi maior entre os iniciadores precoces de cigarros eletrônicos[57].

A prevalência do uso de maconha ao longo da vida aumentou significativamente em função da menor idade no início do uso do cigarro eletrônico. Aproximadamente 85,7% daqueles que iniciaram o uso de cigarros eletrônicos relataram qualquer uso de maconha, em comparação com 26,9% dos entrevistados que nunca usaram cigarros eletrônicos. Associações semelhantes foram encontradas para a prevalência de uso de álcool, uso de outras drogas ilícitas e uso de medicamentos de prescrição não médica em função da idade de início do uso do cigarro eletrônico [57].

As análises de regressão logística multivariada reforçaram os resultados bivariados e indicaram que as chances ajustadas de tabagismo atual e vitalício, uso de álcool, uso de maconha, uso de drogas de prescrição não médica e uso de outras drogas ilícitas entre usuários de cigarro eletrônico de início precoce foram significativamente maiores do que as chances para aqueles que nunca usaram e-cigarros [57].

Repetimos a análise da idade de início distinguindo entre usuários experimentais de cigarros eletrônicos (1–2 vezes na vida) e usuários de cigarros eletrônicos mais regulares ao longo da vida, e descobrimos que o início precoce para

Parecer USP - OS 03/2022 - PARTE II GGTAB (Iniciação) (2783475) SEI 25351.911221/2019-74 / pg. 4037

usuários experimentais ou mais regulares estava associado a probabilidades significativamente maiores do tabagismo e da maioria dos comportamentos de uso de outras substâncias (resultados não mostrados e disponíveis mediante solicitação). Notavelmente, os aumentos estimados nas chances dos vários comportamentos de uso de substâncias em função da idade de início foram geralmente muito maiores para os usuários mais regulares. Por exemplo, as chances estimadas de algum dia se envolver no tabagismo foram mais de 27 vezes maiores (em relação àqueles que nunca iniciaram o uso de cigarros eletrônicos) para usuários mais regulares de cigarros eletrônicos que começaram a usar cigarros eletrônicos na 9ª série ou antes (95% IC = 7,5 a 100,51; p <0,001), enquanto as chances estimadas de se envolver no mesmo comportamento para usuários experimentais de cigarros eletrônicos eram quase oito vezes maiores em relação a nunca usuários (IC 95% = 1,4 a 43,0; p <0,05)[57].

A chance de fumar cigarro e outros comportamentos de uso de substâncias (com exceção do uso de álcool) entre usuários de cigarro eletrônico de início precoce também foi significativamente maior do que a chance de usuários de cigarro eletrônico de início mais tardio. Por exemplo, as chances de qualquer uso de maconha entre usuários de cigarro eletrônico de início precoce eram quase quatro vezes maiores do que as chances para aqueles indivíduos que relataram início de cigarro eletrônico mais tarde (AOR = 3,9, IC 95% = 1,2 a 12,7) [57].

Usuários de cigarros eletrônicos que também relataram uso de álcool, tabagismo, uso de maconha, uso de estimulantes não prescritos ou uso de opióides não médicos eram mais propensos a iniciar cada uma dessas substâncias antes do parente de cigarros eletrônicos para depois de e-cigarros. Usuários de cigarros eletrônicos que também relataram uso de cocaína, LSD ou outros alucinógenos durante a vida tinham maior probabilidade de iniciar cada uma dessas substâncias após os cigarros eletrônicos [57].

A prevalência de uso de cada produto foi a seguinte: 11,7% para cigarros, 5,5% para e-cigarros, 12,4% para narguilé e 12,5% para maconha. Em média, os participantes indicaram que provavelmente permitiriam o uso de cigarros

Parecer USP - OS 03/2022 - PARTE II GGTAB (Iniciação) (2783475) SEI 25351.911221/2019-74 / pg. 4038

eletrônicos em suas casas, seguido de narguilé, maconha e, por último, cigarros. Porém, a média para permitir o uso de cada produto em casa foi baixa (variando de 1,29 para cigarros a 1,90 para e-cigarros). Os cigarros foram percebidos como os mais nocivos e viciantes; o narguilé foi considerado o mais socialmente aceitável. Finalmente, os participantes relataram a maior probabilidade de usar maconha no próximo ano, seguido de narguilé, e-cigarros, cigarros [58].

Usar 1 produto foi correlacionado ao uso de qualquer outro produto. O uso atual e a probabilidade de uso no próximo ano foram altamente correlacionados dentro de cada produto, para usuários de maconha [58].

A gama de correlações foi a seguinte: uso de membro da família e aceitação social percebida (0,27 para maconha; P <0,001), uso de amigo e aceitabilidade social percebida (0,51 para maconha; P <0,001), uso de membro da família e amigo (0,43 para maconha; P <0,001), percepção de dependência e danos à saúde (0,44 em e-cigarros para 0,50 em cigarros; P <0,001), percepção de danos à saúde e aceitabilidade social (-0,27 para maconha para 0,11 para cigarros; P <0,001), dependência percebida e aceitabilidade social (-0,07 para maconha para 0,11 para cigarros; P <0,001), dependência percebida e danos de subprodutos (0,29 para e-cigarros para 0,43 para maconha; P <0,001), percebida aceitabilidade social e danos de subprodutos (−0,24 para maconha a 0,07 para cigarros; P <0,001) e danos percebidos à saúde e danos de subprodutos [58].

Correlatos de uma maior probabilidade auto relatada de permitir o uso de cigarros em casa incluíram o seguinte: ser asiático-americano (P <0,001), uso atual de cigarros (P <0,001), uso de cigarros por um membro da família e amigos (P <. 005), menor percepção de danos à saúde (P = 0,011) e maior percepção da aceitabilidade social do uso de cigarro (P <0,001). Os correlatos de uma maior probabilidade de permitir o uso de cigarro eletrônico em casa incluíram o seguinte: ser asiático-americano (P = 0,006), uso atual de qualquer produto de tabaco ou nicotina e maconha (P <0,05), morar com um fumante (P = 0,024) ou usuário de cigarro eletrônico (P <0,001), tendo mais amigos que usam cigarros eletrônicos (P <0,001), percebendo menos danos à saúde (P <0,001) e danos

Parecer USP - OS 03/2022 - PARTE II GGTAB (Iniciação) (2783475) SEI 25351.911221/2019-74 / pg. 4039

dos subprodutos de e-cigarros (P <0,001), e maior percepção de dependência (P <0,001) e aceitabilidade social (P <0,001) de e-cigarros. Os correlatos de uma maior probabilidade de permitir o uso do narguilé em casa incluíram o seguinte: ser asiático-americano (P = 0,026); consumo atual de cigarro (P = 0,008), narguilé (P <0,001) e maconha (P <0,001); uso de narguilé por membro da família e amigo (P <0,001); perceber menos danos à saúde (P <0,001) e danos aos subprodutos do narguilé (P = 0,006); e maior aceitação social percebida do narguilé (P <0,001). Os correlatos de uma maior probabilidade de permitir o uso de maconha em casa incluíram o seguinte: ser mais velho (P = 0,010) e uso de maconha (P <0,001), membro da família e amigo uso de maconha (P <0,001) e maior aceitação social percebida do uso de maconha (P = 0,047) [58].

Foram usados dados de estudo longitudinal em andamento sobre a saúde do adolescente. A amostra original (onda 1: Primavera de 2010) incluiu 1.042 participantes (mulheres: 56%) que foram recrutados em turmas obrigatórias em sete escolas públicas do sudeste do Texas (taxa de resposta: 62%) e acompanhados anualmente depois disso. O presente estudo incluiu apenas participantes que completaram a onda 6 na primavera de 2015 (n = 758; taxa de retenção da linha de base: 73%), que é a primeira onda em que itens de cigarro eletrônico foram incluídos. As análises foram conduzidas em 662 participantes (61% mulheres) que se identificaram como hispânicos (37%), brancos (33%) ou afro-americanos (30%), pois os grupos raciais / étnicos restantes (por exemplo, asiáticos) eram muito pequenos para análises significativas. A maioria dos participantes estava na faculdade (65%) ou trabalhando (28%) com uma idade média de 20,03 anos (variação: 18-23 anos, DP = 0,79) [59].

A prevalência de uso de cigarro eletrônico no ano anterior em toda a amostra foi de 28,3%. Especificamente, os adultos emergentes hispânicos (31,6%) e brancos (38,9%) relataram uma prevalência maior de uso de cigarro eletrônico no ano passado do que seus colegas afro-americanos (11,9%). Brancos e hispânicos não diferiram significativamente entre si [59].

Parecer USP - OS 03/2022 - PARTE II GGTAB (Iniciação) (2783475) SEI 25351.911221/2019-74 / pg. 4040

O uso de cigarro eletrônico foi positivo e significativamente associado a todos os tipos de uso de substâncias. A correlação mais forte foi entre e-cigarros e cigarros combustíveis [59].

Jovens adultos que usaram cigarros eletrônicos no ano passado relataram uma prevalência mais alta de todos os tipos de substâncias examinadas (álcool, maconha, cocaína, anfetaminas, inalantes, alucinógenos, ecstasy, sem receita, medicamentos de prescrição), em relação àqueles que não usava e-cigarros [59].

Entre os jovens que relataram o uso de cigarro eletrônico no ano anterior, os motivos de uso incluíram: o sabor é melhor do que o cigarro normal (55,7%), utilizando como substituto do fumo em locais onde é proibido fumar (36,2%), para evitar cheirar a fumaça de tabaco (31,9%), para ajudar a reduzir o número de cigarros fumados (23,8%), para ajudar a parar totalmente de fumar (23,8%), para economizar dinheiro (18,9%) e para evitar a exposição de outras pessoas ao fumo passivo (17,3%) [59].

Os jovens adultos hispânicos, brancos e do sexo masculino relataram um uso significativamente maior de cigarros eletrônicos no ano passado em comparação com os afro-americanos e as mulheres. Correlações mostraram que o uso de e-cigarros foi positivamente associado ao uso de cigarros combustíveis, álcool, maconha, cocaína, anfetaminas, inalantes, alucinógenos, ecstasy e uso indevido de medicamentos de venda livre e prescritos. Além disso, os usuários de cigarros eletrônicos relataram maior prevalência de uso de substâncias em relação aos que não usam cigarros eletrônicos. O sabor dos cigarros eletrônicos foi identificado como um motivo importante para o uso [59].

Os autores usaram dados da onda 2 do estudo PATH conduzido de 23 de outubro de 2014 a 30 de outubro de 2015. Os dados da onda 2 incluíram uma coorte longitudinal nacionalmente representativa de 28.362 adultos norte-americanos com idade ≥18 anos e 12.172 jovens norte-americanos com idade entre 12-17 anos. Os dados foram restritos à onda 2 porque a onda 1 não continha perguntas específicas relacionadas ao uso do e-hookah [60].

Parecer USP - OS 03/2022 - PARTE II GGTAB (Iniciação) (2783475) SEI 25351.911221/2019-74 / pg. 4041

Entre os adultos pesquisados, 4,57% foram identificados como usuários de e-hookah e 1,23% como usuários atuais de e-hookah. Entre aqueles que relataram o uso de e-hookah, 26,84% eram usuários atuais de e-hookah. O uso de cigarro eletrônico foi mais prevalente; 22,49% foram identificados como usuários "sempre" e 5,58% relataram uso atual. Entre aqueles que relataram o uso de e-cigarros, 24,82% eram usuários atuais de e-cigarros. Entre os jovens, 7,68% foram identificados como usuários de e-hookah e 14,26% já foram usuários de e-cigarros [60].

A maioria (60%) dos usuários adultos apenas de e-hookah (n = 823) tinha entre 18 e 24 anos em comparação com 17% dos usuários apenas de cigarros eletrônicos (n = 9.914, p <0,0001). Embora a maioria dos usuários apenas de e-hookah fosse do sexo feminino (59%), 46% dos usuários apenas de e-cigarro eram do sexo feminino (p <0,0001). Aproximadamente 35% dos usuários apenas de e-hookah eram brancos não hispânicos em comparação com 69% dos usuários apenas de e-cigarros (p <0,0001). A maioria dos participantes do e-hookah e do e-cigarro havia concluído alguma faculdade (60% e 54%, respectivamente; p = 0,027) e não eram casados (86% e 64%, respectivamente; p <0,0001). Semelhante aos usuários apenas de e-hookah, a maioria (57%) daqueles que relataram o uso de e-hookah mais cigarros eletrônicos tinha entre 18 e 24 anos. No entanto, semelhante aos usuários apenas de cigarros eletrônicos, a maioria dos usuários duplos era do sexo masculino. Aqueles que não usaram e-hookah nem e-cigarros eram mais velhos do que e-hookah e e-cigarros, com 42% com idade ≥55 anos [60].

Entre os jovens, a maioria dos usuários apenas de e-hookah (n = 401) e de e-cigarro (n = 1.157) tinham de 15 a 17 anos (ambos 74%, p = 0,850). No entanto, mais uso foi relatado entre participantes do sexo feminino no grupo de usuários apenas de e-hookah em comparação com os usuários apenas de cigarros eletrônicos (54% e 44%, respectivamente; p = 0,002). Embora 40% dos usuários apenas de e-hookah fossem hispânicos, apenas 20% dos usuários apenas de e-cigarros eram hispânicos. A maioria (63%) dos usuários apenas de cigarros eletrônicos eram brancos não hispânicos, em comparação com 31% dos usuários apenas de e-hookah (p <0,0001). Tanto os usuários de e-hookah

Parecer USP - OS 03/2022 - PARTE II GGTAB (Iniciação) (2783475) SEI 25351.911221/2019-74 / pg. 4042

quanto de e-cigarros relataram ter completado a 11ª série e outros (incluindo ser educado em casa, escola não avaliada, 12ª série, faculdade ou escola profissionalizante) em taxas semelhantes (49% e 48%, respectivamente; p < 0,0001) [60].

Entre os usuários adultos e jovens de e-narguilé e de cigarros eletrônicos, o álcool e a maconha foram as substâncias mais comuns usadas, com uma prevalência ligeiramente maior de uso apenas entre usuários de e-narguilé. Em comparação com usuários de cigarros eletrônicos, os usuários de narguilé também relataram maior uso de outras substâncias, incluindo Ritalina / Adderall (somente adultos) e analgésicos / sedativos (jovens), mas não cocaína e metanfetamina [60].

O presente estudo usou dados nacionais do estudo Monitorando o Futuro (MTF), que pesquisa anualmente uma amostra transversal representativa nacional de alunos da 8ª, 10ª e 12ª séries que frequentam escolas públicas e privadas dos EUA [61].

Aproximadamente três em cada dez alunos do ensino médio dos EUA relataram o uso de cigarro eletrônico ao longo da vida. A sequência de iniciação do uso do cigarro eletrônico e do tabagismo entre todos os entrevistados (ou seja, 8º, 10º e 12º ano) foi a seguinte: (1) iniciação do uso do cigarro eletrônico antes do tabagismo (1,7%); (2) uso de e-cigarro e tabagismo no mesmo grau (4,2%); (3) tabagismo antes do uso do e-cigarro (6,1%); (4) uso apenas de e-cigarro (12,6%); (5) tabagismo apenas (3,7%); e (6) não uso de e-cigarro ou cigarro (71,9%). Entre aqueles que relataram o uso de e-cigarros e o tabagismo, aqueles que iniciaram o tabagismo antes do e-cigarro representaram a maior proporção, enquanto aqueles que iniciaram o uso do e-cigarro antes do cigarro representaram a menor proporção entre o 8º, 10º e amostras do 12º ano [61].

Entre a amostra geral, a prevalência de todos os comportamentos de uso de substâncias foi maior entre aqueles que relataram uma história de uso de cigarro eletrônico e tabagismo (independentemente do padrão de iniciação), seguida por aqueles que relataram tabagismo sozinho, uso de cigarro eletrônico sozinho e o

Parecer USP - OS 03/2022 - PARTE II GGTAB (Iniciação) (2783475) SEI 25351.911221/2019-74 / pg. 4043

mais baixo entre adolescentes que nunca fizeram uso de cigarros eletrônicos ou fumaram. Não foram encontradas diferenças substanciais nos comportamentos de uso de substâncias entre diferentes padrões de iniciação entre usuários duplos. Aqueles que indicaram o tabagismo isoladamente apresentaram maiores taxas de prevalência de diferentes tipos de uso de substâncias (exceto para o uso de medicamentos prescritos não médicos na vida). Esses padrões nas taxas de prevalência do uso de substâncias eram semelhantes dentro de cada coorte de série de 8º, 10º e 12º ano [61].

O odds ratios ajustado (AORs) de todos os comportamentos de uso de substâncias ao longo da vida foram significativamente maiores entre aqueles que relataram qualquer história de uso de cigarro eletrônico ou tabagismo na vida em comparação com as chances para aqueles que nunca relataram uso de cigarros eletrônicos ou tabagismo. Por exemplo, a chance ajustada de uso de maconha ao longo da vida entre todos os entrevistados (ou seja, a amostra combinada de 8º, 10º e 12º ano) que relataram fumar antes do uso de cigarro eletrônico eram mais de sessenta e cinco vezes maiores do que aqueles que nunca relataram e - uso de cigarros ou tabagismo (AOR = 65,8, IC 95% = 55,5, 78,0) [61].

O grupo com maior chance de uso de substâncias foi o de usuários duplos (independentemente do padrão de iniciação), seguido por fumantes apenas de cigarros, usuários apenas de cigarros eletrônicos e a menor entre adolescentes que nunca fizeram uso de cigarros eletrônicos ou tabagismo. A única diferença não significativa foi entre usuários apenas de cigarro e usuários apenas de cigarro eletrônico que indicaram o uso de medicamentos prescritos não médicos[61].

Entre os usuários de cigarro eletrônico ao longo da vida na 8ª, 10ª e 12ª séries, a prevalência de embriaguez ao longo da vida, uso de maconha, uso de drogas prescritas não médicas e outras drogas ilícitas foi maior entre os iniciantes precoces de cigarros eletrônicos, levando em consideração os aspectos sociodemográficos, características e padrões de iniciação para e-cigarro e uso de cigarro. Além disso, os usuários duplos (independentemente do padrão de

Parecer USP - OS 03/2022 - PARTE II GGTAB (Iniciação) (2783475) SEI 25351.911221/2019-74 / pg. 4044

iniciação) tinham maiores chances de uso de substâncias quando comparados aos usuários apenas de cigarro eletrônico em cada nível de escolaridade [61].

Os resultados indicam duas descobertas importantes. Em primeiro lugar, independentemente da sequência de iniciação, o início precoce do uso de cigarro eletrônico aumenta as chances de uso de substâncias. Em segundo lugar, independentemente de o uso de cigarro eletrônico vir antes do tabagismo ou vice-versa, as chances de envolver-se no uso de substâncias entre usuários duplos ainda são substancialmente maiores quando comparadas aos usuários apenas de cigarro eletrônico (independentemente de quando o uso duplo foi iniciado pela primeira vez por meio de uso de e-cigarros) [61].

Conduzimos análises adicionais para examinar a iniciação do uso de cigarro eletrônico e todo o uso de outras substâncias (incluindo álcool, tabaco sem fumaça, maconha, inalantes, cocaína, crack, ácido lisérgico dietilamida (LSD), outros alucinógenos / psicodélicos, heroína, opioides de prescrição não médica, estimulantes de prescrição não médica ou tranquilizantes de prescrição não médica) entre todos os entrevistados. Entre os alunos da 8ª, 10ª e 12ª séries, os padrões de iniciação foram os seguintes: (1) iniciação do uso do cigarro eletrônico antes do uso de outra substância (1,7%); (2) uso de cigarro eletrônico e uso de outras substâncias no mesmo grau (6,9%); (3) uso de outras substâncias antes do uso do cigarro eletrônico (13,6%); (4) uso apenas de e-cigarro (3,4%); (5) tabagismo apenas (20,5%); e (6) não fumar e-cigarro ou cigarro (53,9%). Notavelmente, a sequência de iniciação do uso de cigarro eletrônico mais prevalente envolveu o início de outras substâncias antes do cigarro eletrônico, especialmente entre adolescentes mais velhos do 12º ano (21,5%) em relação aos alunos do 10º ano (16,4%) e alunos do 8º ano (8,7%)[61].

Este estudo prospectivo de pesquisa longitudinal mediu a relação entre nicotina e maconha vaping entre 1.835 adolescentes de 4 escolas públicas de ensino médio fora da Filadélfia, Pensilvânia. Os adolescentes completaram pesquisas em sala de aula, incluindo perguntas sobre a vida e os últimos 30 dias de nicotina e maconha vaping, na Onda 1 (outono de 2016, nona série) e intervalos de 6 meses nos 36 meses seguintes (outono de 2019, 12ª série). Os dados foram

Parecer USP - OS 03/2022 - PARTE II GGTAB (Iniciação) (2783475) SEI 25351.911221/2019-74 / pg. 4045

analisados em 2021. Um modelo de mistura de crescimento de processos sequenciais revelou 4 classes conjuntas latentes de vaping de nicotina e cannabis: uso duplo precoce e em declínio (Classe 1: n = 259); uso duplo em rápido crescimento (Classe 2: n=128); posteriormente, uso duplo mais lento (Classe 3: n=313); e sem uso (Classe 4: n=1.136). As chances aumentadas de pertencer à Classe 1 e Classe 2 versus pertencer à Classe 4 foram significativamente associadas ao tabagismo (OR = 3,71, OR = 2,21), uso de álcool (OR = 2,55, OR = 4,39), vaporização entre pares (OR = 1,24, OR = 1,20), busca de sensação (OR = 1,03, OR = 1,11), expectativas positivas de cigarro eletrônico (OR = 1,21, OR = 1,17) e tabagismo (OR = 2,39 Classe 2 apenas). As chances aumentadas de pertencer à Classe 3 versus Classe 4 foram significativamente associadas ao uso de álcool (OR = 1,66), benefícios percebidos do uso de cigarro eletrônico (OR = 1,03), expectativas positivas de cigarro eletrônico (OR = 1,08), sintomas depressivos (OR =1,02) e busca de sensações (OR=1,03). Do meio ao final da adolescência, o vaping de nicotina e cannabis se desenvolve em paralelo. A política regulatória e as intervenções de prevenção devem considerar a interação entre essas duas substâncias durante esse período da adolescência[77].

Pela pesquisa inicial, 14,9% dos participantes (n = 167) já haviam usado todas as substâncias examinadas: cigarros eletrônicos, cigarros e maconha, portanto, não temos nenhuma informação sobre a sequência de iniciação de substâncias para esses alunos. Em todas as ondas de pesquisa, houve baixas taxas de usuários individuais de substâncias; cerca de 5% da amostra relatou uso individual de cigarros eletrônicos (n = 56), 4,4% relataram uso individual de maconha (n = 49) e cerca de 3% eram usuários individuais de cigarros (n = 36). Assim, a maioria dos participantes usuários de substâncias havia experimentado mais de uma das substâncias examinadas no outono do 11º ano[79].

No geral, a prevalência de substâncias ao longo da vida no outono do 11º ano nesta amostra de Oregon foi alta: 47,8% (n = 537) para cigarros eletrônicos, 39,4% (n = 443) para cigarros e 45,5% (n = 511) para maconha. Daqueles que relataram o início do uso de cigarros eletrônicos, 27,0% começaram na primavera da 8ª série (ou seja, já haviam iniciado o uso na época da pesquisa

Parecer USP - OS 03/2022 - PARTE II GGTAB (Iniciação) (2783475) SEI 25351.911221/2019-74 / pg. 4046

inicial). O maior aumento na iniciação do cigarro eletrônico, 7,0% dos jovens, ocorreu entre a primavera da 8ª série e o outono da 9ª série (esse período cobriu a transição do ensino fundamental para o ensino médio e durou um verão). Grandes aumentos semelhantes no uso também foram observados para as outras substâncias durante esse período, com 4,9% dos participantes iniciando o cigarro e 7,9% iniciando a maconha entre as ondas 1 e 2[79].

Em seguida, examinamos a sequência de início das substâncias. O uso de e-cigarros precedeu o uso de cigarros ou maconha para 107 participantes (9,5% da amostra), enquanto o uso de cigarros precedeu o uso de e-cigarros ou maconha para 37 participantes (3,3%) e o uso de maconha precedeu o uso de e-cigarros ou cigarros para 40 participantes (3,6%). Mais jovens fizeram a transição do uso de cigarros eletrônicos para o uso de maconha (n = 93; 8,3%) e depois de cigarros eletrônicos para cigarros convencionais (n = 67; 6,0%). Muitos participantes (n = 325) relataram co-uso de cigarros eletrônicos e cigarros ou maconha no mesmo momento, portanto, não podemos determinar a sequência de iniciação de cigarros eletrônicos e outras substâncias para esses alunos[79].

Em seguida, examinamos a sequência de uso de substâncias para participantes com início precoce do uso de cigarros eletrônicos. Dos 303 participantes que usaram cigarro eletrônico antes do final da 8ª série, 85 ainda não haviam iniciado o cigarro convencional ou maconha. No outono da 9ª série, na segunda onda de pesquisa dos usuários de cigarros de início precoce, 57 permaneceram usuários apenas de cigarros eletrônicos, 2 iniciaram os cigarros convencionais, 19 iniciaram a maconha e 9 iniciaram cigarros e maconha. Na última pesquisa, no outono do 11º ano, 20 continuaram sendo usuários vitalícios apenas de cigarros eletrônicos, 4 haviam experimentado cigarros, 24 haviam experimentado maconha e 39 haviam usado todas as três substâncias pelo menos uma vez. Dos 85 participantes que iniciaram o uso de cigarros eletrônicos, mas não de maconha ou cigarros na 8ª série, 38 (44,7%) usaram maconha como segunda substância e 20 (23,5%) usaram cigarros como segunda substância[79].

Parecer USP - OS 03/2022 - PARTE II GGTAB (Iniciação) (2783475) SEI 25351.911221/2019-74 / pg. 4047

Finalmente, examinamos a associação entre o uso de cigarro e o método de consumo de maconha. Durante o outono da 11ª série, 7,9% (n = 53) dos jovens relataram uso atual de cigarro eletrônico e maconha e 10,3% (n = 66) dos jovens relataram uso atual de maconha e nenhum uso atual de cigarro eletrônico. Uma proporção maior de jovens que relataram uso atual de maconha e uso atual de cigarro eletrônico consumiu maconha via vaping (20% vs. 50%, p < 0,001), dabbing (30% vs. 54%, p < 0,01) e comestíveis em comparação com aqueles que relatam uso atual de maconha e nenhum uso atual de cigarro eletrônico. Não foram encontradas diferenças significativas entre as taxas de fumar maconha ou aplicá-la topicamente entre esses 2 grupos[79].

Os participantes eram de grupos focais conduzidos no outono de 2019 de jovens em idade escolar que usam cigarros eletrônicos para informar as intervenções de cessação de cigarros eletrônicos para adolescentes. Para o estudo atual, analisamos os dados dos 6 grupos focais (N = 50) de adolescentes que relatam o uso de cigarro eletrônico atual (no último mês) e excluímos os dois grupos de usuários de cigarro eletrônico ao longo da vida, pois a discussão sobre cannabis foi mínima entre os usuários de cigarros eletrônicos. Os grupos focais tiveram uma média de 8 (intervalo: 6-10) participantes. Os participantes eram 52% do sexo masculino, 58% de brancos não hispânicos (NH), 16% de brancos hispânicos, 10% de negros de NH, 6% de negros hispânicos, 6% de asiáticos de NH e 4% de outras raças/etnias. Os participantes relataram uso de cigarro eletrônico em média 21 (DP = 10) dias no último mês[81].

O uso de cannabis foi comumente discutido entre os grupos focais; nos 6 grupos, havia 537 códigos relacionados à cannabis (algumas declarações foram codificadas várias vezes em vários códigos, portanto, os códigos não indicam necessariamente respostas separadas). Os temas relacionados ao uso de cannabis são apresentados a seguir. Dado que os grupos focais não estavam avaliando diretamente o uso de cannabis, o status do uso de cannabis não foi avaliado sistematicamente para cada participante. No entanto, o relato direto de uso de cannabis variou de 38% a 100% dos participantes nos grupos focais[81].

Parecer USP - OS 03/2022 - PARTE II GGTAB (Iniciação) (2783475) SEI 25351.911221/2019-74 / pg. 4048

Produtos de cannabis usados[81]

Às vezes, o tipo de produto de cannabis (por exemplo, dab, baseado) não foi definido. Digno de nota, quando os tipos de produtos de cannabis foram especificados, as instâncias mais frequentes incluíram canetas dab (n = 92 vezes), seguidas por (em ordem) vaping cannabis sem nenhum tipo de dispositivo especificado (n = 42 vezes). Jovens individuais relataram o uso de vários produtos de cannabis.

Motivos para o uso de cannabis[81]

Os motivos comuns para o uso de cannabis incluíam a facilidade de obter cannabis (ou seja, disponibilidade), o efeito psicoativo produzido pela cannabis e o prazer. Os motivos menos comuns relatados para o uso de cannabis incluíam lidar com o tédio e o estresse.

Durante 2017–2019, um estudo de coorte prospectivo com um período de observação de 18 meses foi realizado com 3.040 estudantes da Alemanha que nunca haviam usado cannabis (idade média = 14,8, faixa: 13–18 anos). Uma regressão múltipla de Poisson foi usada para investigar se o uso de cigarro eletrônico era um preditor independente do uso futuro de cannabis. O uso de cigarro eletrônico ao longo da vida foi relatado por 29,4% da população da pesquisa (n = 894) no início do estudo e 17,4% (n = 529) iniciaram o uso de cannabis durante o período de observação. Entre os usuários de cigarros eletrônicos, a taxa de iniciação foi de 34,5% em comparação com 10,4% dos nunca usuários. Os resultados foram robustos ao ajuste para idade, sexo, status de migrante, tipo de escola, busca de sensações, uso de cannabis por pares, uso de álcool e cigarros convencionais (ARR = 1,83; IC 95%: 1,48–2,25). Análises posteriores revelaram que a associação entre o uso de cigarro eletrônico e a experimentação de cannabis foi mais forte entre os jovens com baixos escores de busca de sensações (ARR = 0,77, CI: 0,61–0,97) e sem uso de cigarro convencional (ARR = 0,48, CI: 0,37–0,64) na linha de base. O uso de cigarro eletrônico está associado ao início subsequente do uso de cannabis. Essa associação parece ser mais forte para os jovens que têm menor risco de uso de substâncias em geral. Estudos futuros precisam investigar se isso é verdade apenas para o uso experimental ou também mais frequente de

Parecer USP - OS 03/2022 - PARTE II GGTAB (Iniciação) (2783475) SEI 25351.911221/2019-74 / pg. 4049

cannabis. O estudo indica uma associação prospectiva entre o uso de cigarros eletrônicos e o início da experimentação de cannabis, independentemente de outros fatores de risco. Isso sugere que o uso de cigarros eletrônicos está mais fortemente associado à iniciação à cannabis para jovens com menor propensão ao uso de substâncias (baixos buscadores de sensações e não fumantes)[86].

Todos os alunos das escolas recrutadas eram elegíveis para participar e matriculados (N=2845). Os dados foram coletados para 2.794 participantes (98%) que estavam presentes no momento da pesquisa. A amostra total apresentou média de idade de 13,89 ± 1,38 anos, sendo 51,9% meninas. A distribuição da escolaridade foi 55,3% menor e 44,7% maior. A maioria dos participantes nunca usou cigarro eletrônico (78,4%). Entre os que usaram cigarros eletrônicos, havia 381 (13,6% da amostra total) ex-usuários (mas não nos últimos 30 dias) e 223 (8% da amostra total) usuários atuais (últimos 30 dias). Os participantes relataram ter usado os seguintes sabores: tabaco e mistura de tabaco (n=31; 18,2%); mentol ou menta (n=37; 21,8%); Fruta (n=136; 80,0%); bala (n=54; 31,8%); bebidas incluindo álcool (n=40; 23,5%); e outro ou nenhum sabor (n=43; 25,3%)[88].

Os testes qui-quadrado e ANOVA de uma via mostraram que os usuários de cigarros eletrônicos (n=603) diferiam dos que nunca usaram (n=2.191) em todas as medidas, exceto no maior nível educacional dos pais. Descobrimos que os usuários de cigarros eletrônicos com mais frequência eram meninos; eram mais velhos; mais frequentemente de etnia não holandesa/belga; tinham menor escolaridade; relataram mais uso anterior e atual de tabaco combustível; apresentaram maior prevalência de história familiar de tabagismo, uso problemático de álcool e uso problemático de drogas; tinha mais colegas fumantes; mais sintomas depressivos; taxas mais altas de impulsividade; comportamento mais delinquente, eram mais susceptíveis ao tabagismo; tinham expectativas de fumar mais positivas; e com mais frequência usaram outras substâncias[88].

Cerca de metade dos usuários de cigarros eletrônicos sem nicotina, que também fumavam tabaco, relataram que começaram com cigarros combustíveis (50%),

Parecer USP - OS 03/2022 - PARTE II GGTAB (Iniciação) (2783475) SEI 25351.911221/2019-74 / pg. 4050

em comparação com três quartos (75%) dos usuários de cigarros eletrônicos com nicotina. Aqueles que usaram e-cigarros com nicotina tiveram mais pares fumantes (média = 2,9) em comparação com aqueles que usaram e-cigarros sem nicotina (média = 1,6). O comportamento delinquente e a suscetibilidade ao fumo foram maiores entre os participantes que usaram cigarros eletrônicos com nicotina. Os usuários de cigarros eletrônicos com nicotina tiveram expectativas de fumar mais positivas em comparação com aqueles que usaram cigarros eletrônicos sem nicotina. Quase todos (99%) usuários de e-cigarros com nicotina também usavam outras substâncias, enquanto 84% dos usuários de e-cigarros sem nicotina o faziam[88].

Os participantes foram recrutados como parte de um estudo maior sobre o uso de substâncias na faculdade por meio do grupo de participantes de psicologia em uma grande universidade estadual. O Conselho de Revisão Institucional da universidade aprovou o estudo e os participantes forneceram consentimento informado antes da coleta de dados. Os critérios de elegibilidade foram ter pelo menos 18 anos e estar matriculado em um curso de psicologia na universidade. Dos 995 participantes que completaram a pesquisa, 3 foram excluídos devido à possibilidade de respostas aleatórias; 315 endossaram o uso atual de cannabis e 156 endossaram o uso atual de ENDS e foram elegíveis para o estudo atual. Entre os usuários de cannabis, 78,4% eram mulheres com idade média de 20,0 (*DP* = 1,8; faixa: 18-30) e a composição racial/étnica era 8,7% não hispânica/latino-afro-americana/negra, 3,5% asiática/asiática-americana, 1,0% índio asiático, 0,8% índio americano/nativo do Alasca, 73,3% não hispânico/branco latino, 6,6% hispânico/branco latino, 5,2% multirracial e 1,0% “raça não listada”. Apenas 2,2% endossaram o uso atual de combustíveis, enquanto 28,9% endossaram o uso atual de ENDS. Entre os usuários de ENDS, 76,9% eram mulheres com idade média de 19,9 (*DP* = 1,6; faixa: 18-30), e a composição racial/étnica era 1,9% não hispânica/latino-afro-americana/negra, 1,9% asiática/asiática americano, 0,6% índio asiático, 0,6% índio americano/nativo do Alasca, 82,1% não hispânico/branco latino, 9,0% hispânico/branco latino, 3,2% multirracial e 0,6% “raça não listada”. Apenas 3,9% endossaram o fumo combustível atual, enquanto 58,3% endossaram o uso atual de cannabis. Conforme hipotetizado, entre os usuários de cannabis, o uso de

Parecer USP - OS 03/2022 - PARTE II GGTAB (Iniciação) (2783475) SEI 25351.911221/2019-74 / pg. 4051

ENDS foi associado ao uso mais frequente de cannabis, problemas relacionados à cannabis, depressão e ansiedade, mas não à idade do primeiro uso de cannabis. Também como hipótese, entre os usuários de ENDS, o uso de cannabis foi associado ao uso mais frequente de ENDS, mais problemas de saúde relacionados a ENDS e ansiedade, mas não à idade do primeiro uso de ENDS ou depressão[94].

Analisamos as Ondas 3 (2015–2016) e 4 (2016–2018) do Estudo de Avaliação de Tabaco e Saúde da População (PATH). Estimamos uma regressão logística multivariada para modelar a iniciação do vaporizador de maconha na Onda 4 entre aqueles que nunca vaporizaram maconha na Onda 3 (N = 7.821) em função dos principais fatores de risco associados ao uso de substâncias por jovens. O início do vaping de maconha está associado ao uso atual do sistema eletrônico de entrega de nicotina (ENDS) (aOR = 2,16, 95% CI = 1,20, 3,89), cigarros (aOR = 2,65, 95% CI = 1,10, 6,35), outros produtos de maconha (aOR = 7,78, 95% CI = 3,74, 6,15) e álcool (aOR = 1,98, 95% CI = 1,35, 2,91). Outros fatores que contribuem para o início do vaping de maconha incluem ter 15+/-17 anos (aOR = 1,51, 95% CI = 1,19, 1,90) e hispânicos (aOR = 1,37, 95% CI = 1,08, 1,76), além de ter menos do que a educação dos pais no nível universitário (aOR = 1,35, 95% CI = 1,07, 1,70), colegas vaping (aOR = 2,31; 95% CI = 1,81, 2,96) e uma alta internalização (aOR = 1,49, 95% CI = 1,10 , 2,02) e tendência de externalização (aOR = 1,66, IC 95% = 1,14, 2,41). Esforços em vários níveis são necessários para direcionar os vários fatores de risco que levam à iniciação do vaping de maconha em adolescentes. O conhecimento desses fatores de risco pode ajudar os formuladores de políticas e administradores de programas de saúde a identificar indivíduos em risco e planejar intervenções que possam impedir o início do uso de maconha vaping nos níveis individual, doméstico, escolar, clínico e de saúde pública[95].

Uma pesquisa transversal com 112 co-usuários de nicotina vaporizada e cannabis foi realizada em 2020. Uma amostra de conveniência dos participantes foi recrutada para a pesquisa usando o Amazon Mechanical Turk. Os participantes responderam a perguntas sobre seus motivos para o uso individual de produtos de nicotina e cannabis e co-uso, e classificaram seu nível de

Parecer USP - OS 03/2022 - PARTE II GGTAB (Iniciação) (2783475) SEI 25351.911221/2019-74 / pg. 4052

concordância usando escalas numéricas. As classificações médias para cada subescala de razão para uso foram examinadas em todos os participantes e comparadas usando testes t de amostras pareadas. Associações entre classificações de motivos de uso e comportamentos de consumo de produtos foram examinados usando análises de regressão linear e logística. O vaping e o fumo de cannabis exibiram classificações médias semelhantes para a experiência do usuário e os motivos de uso relacionados ao produto/substância. As classificações médias por motivos relacionados à utilidade do produto foram semelhantes para vaping de cannabis e vaping de nicotina. As classificações médias para razões de uso relacionadas à utilidade foram maiores para vaping de cannabis do que para fumar cannabis (média (DP), 3,6 (± 1,0) vs. 2,6 (± 1,2), $p < 0,0001$). Em média, as razões de uso relacionadas à redução de danos foram classificadas como mais altas para vaping de nicotina do que para vaping de cannabis (2,4 (± 1,6) vs. 1,8 (± 1,4), $p < 0,0001$). Os modelos de regressão mostraram classificações médias mais altas para motivos relacionados à utilidade (b = 0,32; 95% CI, 0,03-0,60) e relacionados à redução de danos (b = 0,21; 95% CI, 0,04-0,37) para vaporizar nicotina foram associados a mais frequentes vaping de nicotina (ambos $p < 0,05$). Classificações médias mais altas para razões relacionadas à instrumentalidade para co-uso corresponderam a vaping mensal de nicotina mais frequente (b = 0,26; 95% CI, 0,08-0,44) e maiores chances de sempre perseguir cannabis com nicotina (aOR, 3,06; 95% CI, 1.29-7.30). Vaping serve a propósitos que diferem por substância; O vaping de nicotina estava mais relacionado à redução dos danos relacionados ao fumo do tabaco, e o vaping de cannabis estava mais relacionado a contornar os problemas sociais causados pelo consumo de cannabis. Práticas de co-uso sequencial ao longo da vida e vaping de nicotina mais frequente foram associados ao aumento dos efeitos intoxicantes da cannabis. Embora a replicação dessas descobertas usando abordagens de amostragem não baseadas em conveniência seja garantida, os resultados ressaltam a necessidade de considerar aspectos compartilhados e únicos do vaping de nicotina e cannabis, bem como interações de substâncias cruzadas entre nicotina e cannabis[98].

Parecer USP - OS 03/2022 - PARTE II GGTAB (Iniciação) (2783475) SEI 25351.911221/2019-74 / pg. 4053

Questão 6

Na hipótese do uso de DEF poder ter efeito porta de entrada para o uso de outras drogas, qual a droga mais utilizada?

Foram reunidos os dados de dois estudos de coorte prospectivos baseados em escolas de adolescentes: o Happiness & Health Study (H&H) na Califórnia e o Yale Adolescent Survey Study (YASS) em Connecticut (combinado N = 4594)[62].

Entre os participantes sem história relatada de uso de tabaco combustível (N = 2.973; 64,7% da amostra total), 7,4% (n = 221) relataram ter experimentado um produto “blunt” e 3,8% (n = 114) relataram ter tentado apenas cannabis “blunt” na linha de base. Daqueles que experimentaram produto “blunt”, 24,9% (n = 55) desses adolescentes relataram experimentar um produto exclusivamente de tabaco combustível como acompanhamento, em comparação com 21,2% (n = 24) dos usuários de cannabis “blunt” e 5,6% (n = 147) daqueles que não tinham experimentado cannabis no início do estudo [62].

As estimativas de efeito diferiram significativamente tanto pelo uso de cigarro eletrônico (p = 0,01) e status de uso de narguilé (p <0,01). Entre aqueles que relataram nunca ter experimentado cigarros eletrônicos no início do estudo (n = 2.482), o uso “blunt” (AOR = 3,86, IC 95%: 2,11 a 7,05) e uso não “blunt” de cannabis (AOR = 3,25, IC 95%: 1,59 a 6,66) (vs. nenhum uso de cannabis) foram significativamente associados ao relato de iniciação de produto de tabaco combustível como acompanhamento. Entre aqueles que relataram nunca ter experimentado narguilé na linha de base (n = 2509), uso “blunt” (AOR = 5,04, IC 95%: 2,77 a 9,19) e uso não “blunt” de cannabis (AOR = 4,13, IC 95%: 2,05 a 8,32) (vs. nenhum uso de cannabis) foram significativamente associados ao relato de iniciação de produtos de tabaco combustível como acompanhamento. Entre aqueles que relataram já ter usado cigarros eletrônicos ou narguilé, não houve associação significativa entre o uso “blunt” ou não “blunt” de cannabis e a subsequente iniciação de produto de tabaco combustível. Notavelmente, as chances de iniciação de produtos de tabaco combustível para usuários de cigarros eletrônicos que usaram ou não usaram produto “blunt” foram maiores

Parecer USP - OS 03/2022 - PARTE II GGTAB (Iniciação) (2783475) SEI 25351.911221/2019-74 / pg. 4054

do que para aqueles que nunca usaram produto “blunt” ou e-cigarros; resultados semelhantes foram observados para o narguilé [62].

Os dados das ondas 1, 2 e 3 dos arquivos de uso público da pesquisa PATH foram usados para a análise. A pesquisa PATH é um estudo de coorte longitudinal representativo nacional que avalia os comportamentos, atitudes e crenças do uso do tabaco nos Estados Unidos [63].

Um total de 11.046 participantes completaram as ondas de 1 a 3 entrevistas. Um total de 7.551 participantes preencheram os critérios de elegibilidade. Daqueles que preencheram os critérios de elegibilidade, houve 328 usuários de cigarros eletrônicos (4,3%) e 7.223 usuários de cigarros eletrônicos “nunca” (95,7%) [63].

Todos os usuários de cigarros eletrônicos na onda 1 tinham mais frequentemente de 15 a 17 anos, eram homens e eram brancos. Na onda 1, em comparação com “nunca” usuários, usuários de cigarros eletrônicos relataram com mais frequência o uso de cigarro, álcool, maconha, cocaína, crack, metanfetamina, speed, heroína, inalantes, solventes ou alucinógenos; Ritalin / Adderall não prescrito; e analgésicos, sedativos ou tranquilizantes não prescritos[63].

Os usuários “sempre” de cigarro eletrônico tiveram uma chance maior de relatar o uso incidente de maconha (odds ratio [OR] 2,28, intervalo de confiança de 95% [IC]: 1,69–3,07), uso de Ritalina / Adderall não prescrito (OR 2,20, IC 95%: 1,33–3,64), maconha em produtos eletrônicos de nicotina (OR 1,76, IC 95%: 1,23–2,51) e uso de poli substância (OR 2,09, IC 95%: 1,43–3,05) em comparação com “nunca” usuários de e-cigarros. Não houve associação significativa entre o uso inicial de cigarros eletrônicos e o uso incidente de analgésicos, sedativos ou tranqüilizantes na onda 2 ou 3 (OR 1,07, IC 95%: 0,73-1,58) [63].

Os dados para o estudo vieram do estudo de painel Monitorando o Futuro, um estudo em andamento com adolescentes e adultos nos EUA. Aproximadamente 15.000 alunos da 12ª série são pesquisados anualmente nas escolas dos EUA[64].

Parecer USP - OS 03/2022 - PARTE II GGTAB (Iniciação) (2783475) SEI 25351.911221/2019-74 / pg. 4055

Aqueles que usaram apenas cigarros eletrônicos (OR = 3,35, IC 95% = 1,23, 9,32) e cigarros (OR = 5,00, IC 95% = 1,91, 13,08) nos últimos 30 dias foram mais propensos a relatar o uso de maconha nos 30 dias passados [64].

Os alunos da 12ª série que usaram cigarros eletrônicos apenas (AOR = 3,82, IC 95% = 1,45, 10,04) e usaram cigarros (AOR = 7,63, IC 95% = 2,65, 21,97) nos últimos 30 dias foram mais propensos a relatar no passado uso de maconha por 30 dias 1 ano depois dos não usuários. Os alunos do 12º ano que usavam apenas cigarros eletrônicos eram menos propensos a relatar a percepção de qualquer uso de maconha como arriscado 1 ano depois do que os não usuários (AOR = 0,15, IC 95% = 0,04, 0,65). Os alunos da 12ª série que usaram cigarros nos últimos 30 dias foram menos propensos a perceber o uso regular de maconha como arriscado (AOR = 0,30, IC de 95% = 0,12, 0,73) do que os não usuários [64].

Usuários duplos tiveram um risco maior de uso de maconha (AOR = 12,24, IC 95% = 3,57, 41,91) e menor chance de perceber o uso de maconha como arriscado (AOR = 0,05, IC 95% = 0,01, 0,56) do que não usuários. Devido ao pequeno número de indivíduos que usam apenas cigarros (n = 11), os autores não têm poder para estimar os resultados de forma confiável para esse grupo. Usuários de cigarro eletrônico permaneceram mais propensos a usar maconha (AOR = 3,61, IC 95% = 1,11, 11,71) [64].

Entre os não usuários de maconha no início do estudo, 0,8% iniciaram o uso de maconha na onda 3; entre os não usuários de cigarros eletrônicos no início do estudo, 1,7% iniciaram o uso de cigarros eletrônicos na onda 3. Além disso, 5,6% dos usuários de maconha anteriores no início do estudo reiniciaram o uso de maconha na onda 3; 13,8% dos usuários de cigarros eletrônicos anteriores no início do estudo reiniciou o uso de cigarros eletrônicos na onda 3. Além disso, 62,2% dos usuários atuais de maconha usaram maconha persistentemente na onda 3; 50,6% dos usuários atuais de cigarros eletrônicos usaram cigarros eletrônicos persistentemente na onda 3 [65].

Parecer USP - OS 03/2022 - PARTE II GGTAB (Iniciação) (2783475) SEI 25351.911221/2019-74 / pg. 4056

Entre os grupos 1–3, usuários anteriores de maconha em risco de reinício de maconha tiveram a maior prevalência de início precoce do cigarro eletrônico aos 18 anos (5,2%). Usuários atuais de maconha tiveram maior prevalência de uso de cigarro eletrônico no início do estudo (18,9%), em comparação com os outros grupos. Os usuários atuais de cigarros eletrônicos em risco de uso persistente de cigarros eletrônicos tiveram a maior prevalência de uso atual de maconha (29,3%) no início do estudo, início precoce do tabagismo (78,1%) ou uso de álcool (58,9%) [65].

O uso de cigarro eletrônico na linha de base foi associado à iniciação posterior do uso de maconha entre não usuários de maconha (OR = 2,08, p <0,05) e reinício entre usuários anteriores de maconha (OR = 1,37, p <0,05) mas não persistência entre os usuários atuais de maconha. O uso de maconha na linha de base foi associado à iniciação posterior do uso de cigarro eletrônico entre não usuários de cigarro eletrônico (OR = 2,23, p <0,01), mas não com o reinício do uso de cigarro eletrônico entre usuários anteriores de cigarro eletrônico nem com uso persistente entre os usuários atuais de cigarros eletrônicos [65].

O início precoce do tabagismo foi associado à iniciação da maconha (OR = 1,60, p <0,05), enquanto o início precoce do uso de álcool foi associado à persistência do uso de maconha (OR = 1,41, p <0,01). Cada aumento de uma unidade na frequência de fumar cigarros no mês anterior gerou um aumento de 3% nas chances de ser um novo usuário de maconha. Ambas as frequências de tabagismo e uso de álcool foram positivamente associadas com maiores chances de serem reiniciantes e usuários persistentes de maconha. O início precoce do tabagismo foi associado ao início do uso do cigarro eletrônico (OR = 1,59, p <0,01). Cada aumento de uma unidade na frequência de uso de cigarro no mês anterior gerou um aumento de 4% nas chances de serem novos usuários de cigarros eletrônicos e 2% nas chances de serem reiniciantes de cigarros eletrônicos, mas 3% diminuiu as chances de serem usuários persistentes de cigarros eletrônicos [65].

O estudo atual examinou associações prospectivas entre o uso de cigarro eletrônico e cannabis em uma amostra grande e diversa de universitários

Parecer USP - OS 03/2022 - PARTE II GGTAB (Iniciação) (2783475) SEI 25351.911221/2019-74 / pg. 4057

avaliada em diferentes momentos (calouro - último ano; N = 4.670). Os resultados mostraram associações bidirecionais significativas entre as duas substâncias, mesmo depois de controlar os níveis variáveis no tempo de sintomas depressivos, uso de álcool e uso de poli substâncias, busca de sensações, variáveis demográficas, associações concorrentes e níveis anteriores de uso. Além disso, a importância do caminho preditivo do uso de cigarro eletrônico para o uso posterior de cannabis permaneceu inalterado quando executou-se o mesmo modelo, mas restringimos a amostra a usuários apenas de cigarros eletrônicos (ou seja, nunca fumantes), enquanto apenas um caminho prospectivo de cannabis para uso de cigarro eletrônico foi significativo nesta sub amostra. As descobertas atuais sugerem que a associação do uso de cigarro eletrônico e uso de cannabis é provavelmente bidirecional, com um apoio mais forte para a ligação do uso de cigarro eletrônico ao uso posterior de cannabis, além do uso do cigarro. À medida que os cigarros eletrônicos ganham ainda mais participação no mercado de produtos do tabaco e a legalização da cannabis continua a se expandir, dados como esses serão críticos para informar as decisões regulatórias para cigarros eletrônicos e cannabis, particularmente envolvendo sua acessibilidade para jovens e adultos jovens [(66)].

Usando-se dados da Pesquisa sobre Tabaco na Juventude da Carolina do Norte (NCYTS) de 2017. Semelhante ao NYTS, o NCYTS é uma pesquisa baseada em escolas públicas e de alunos da 6ª à 12ª série [(67)].

Aproximadamente 1 em cada 10 adolescentes relatou sempre vaporizar cannabis na amostra geral (9,6%), que era em sua maioria não-hispânica branca (52,8%) e uniformemente distribuída por sexo e grau. Especificamente, a prevalência foi significativamente maior entre os homens (11,0%) em comparação com as mulheres (8,2%) (p = 0,04). Além disso, o grau foi associado à prevalência de cannabis sempre vaporizando (p <0,001), de modo que conforme o grau aumentou, a prevalência de cannabis sempre vaporizando aumentou. Especificamente, a prevalência entre os alunos do 9º ano foi de 4,7%, enquanto a prevalência entre os alunos do 12º ano foi de 15,5%. A prevalência foi maior entre alunos brancos não hispânicos (11,3%), alunos hispânicos (10,5%) e outros alunos não hispânicos (11,8%), em comparação com alunos

Parecer USP - OS 03/2022 - PARTE II GGTAB (Iniciação) (2783475) SEI 25351.911221/2019-74 / pg. 4058

negros não hispânicos (5,0%) (p = 0,02). Por fim, a prevalência foi significativamente maior entre os adolescentes que relataram uso de cigarros, charutos, narguilé ou cigarros eletrônicos de tabaco nos últimos 30 dias [67].

Em modelos multivariados, os alunos da 10ª série (aOR 1,87, IC 95% 1,01 a 3,47), alunos da 11ª série (aOR 1,99, IC 95% 1,21 a 3,26) e alunos da 12ª série (aOR 2,88, IC 95% 1,46 a 5,67) tiveram maiores chances de sempre vaporizar cannabis do que os alunos do 9º ano. Além disso, os adolescentes que relataram usar charutos (aOR 3,76, IC 95% 2,33 a 6,07), narguilé (aOR 2,32, IC 95% 1,37 a 3,93) ou cigarros eletrônicos (aOR 3,18, IC 95% 2,38 a 4,25) nos últimos 30 dias tiveram maiores chances de relatar cannabis vaporizada do que adolescentes que não usaram esses produtos nos últimos 30 dias [67].

Os dados sobre o uso de cigarro eletrônico e maconha foram obtidos da onda 1 e onda 2 do estudo PATH, um estudo de coorte longitudinal de comportamentos, atitudes e crenças no uso de tabaco entre uma amostra nacionalmente representativa de civis dos EUA, indivíduos não institucionalizados com 12 anos ou mais [68].

Um total de 11.996 jovens participantes com idades entre 12 e 17 anos completaram as pesquisas das ondas 1 e 2. A análise final incluiu 10.364 “nunca” usuários de maconha na onda 1. Em comparação com os usuários de maconha, “nunca” os usuários de maconha tendem a ser mais jovens e menos propensos a relatar o uso de cigarros, e-cigarros e outras substâncias [68].

No geral, 44,4% dos “nunca” usuários de maconha tinham entre 15 e 17 anos e 48,8% eram mulheres. Usuários brancos foram responsáveis por 55,1% dos entrevistados, seguidos por usuários hispânicos (21,7%), usuários afro-americanos (13,9%) e outros usuários (9,4%). Em relação ao uso de substâncias, 5,1% dos adolescentes relataram uso de cigarros eletrônicos, 6,0% relataram fumar cigarros, 31,0% relataram beber álcool, 7,3% relataram uso não médico de medicamentos prescritos e 0,2% relataram uso de outros drogas ilícitas [68].

Parecer USP - OS 03/2022 - PARTE II GGTAB (Iniciação) (2783475) SEI 25351.911221/2019-74 / pg. 4059

Diferenças significativas entre usuários de e-cigarro nunca e sempre foram observadas. Os usuários de cigarros eletrônicos têm maior probabilidade do que os usuários “nunca” de cigarros eletrônicos de serem mais velhos, do sexo masculino, brancos e ter um desempenho de nota inferior. Eles também eram mais propensos a relatar busca de sensações, fumar cigarros, beber e sempre o uso não médico de medicamentos prescritos e outras drogas ilícitas [68].

No geral, 8,7% de “nunca” usuários de maconha na onda 1 relataram uso de maconha na onda 2. Mais de 1 em 4 (26,6%) adolescentes que já usaram cigarros eletrônicos na onda 1 relataram uso subsequente de maconha na onda 2, em comparação com 7,7 % de adolescentes que nunca usaram cigarros eletrônicos na onda 1 (P <0,05). Após o ajuste para fatores demográficos e uso de outras substâncias, os usuários de cigarro eletrônico na onda 1 eram mais propensos a relatar o uso subsequente de maconha P12M na onda 2 (aOR = 1,9; IC: 1,4–2,5). Idade mais avançada, ser mulher, ser afro-americana e ter desempenho de nota inferior tiveram chances ajustadas significativamente elevadas para o uso de maconha P12M na onda 2. Além disso, a busca de sensação na onda 1 e o uso de cigarro e álcool tiveram chances significativamente elevadas de uso de maconha na onda 2 [68].

No geral, 2,8% dos “nunca” usuários de maconha na onda 1 relataram uso pesado de maconha na onda 2. Participantes do sexo feminino (versus participantes do sexo masculino) e adolescentes com um desempenho de nota de “C ou abaixo” (versus aqueles com “A”) eram mais prováveis de relatar o uso pesado de maconha na onda 2. A busca de sensação, o uso de cigarro e de álcool na onda 1 foram associados a maiores chances de relatar o uso pesado de maconha na onda 2 [68].

Houve interações significativas entre a faixa etária (12–14 anos e 15–17 anos) e maconha P12M (P <0,05) e uso pesado (P <0,05). A associação entre o uso de cigarro eletrônico e o uso de maconha P12M na onda 2 foi significativa entre adolescentes mais jovens de 12 a 14 anos (29,2% vs 5,5%; aOR = 2,7; IC: 1,7–4,3) e adolescentes mais velhos de 15 a 17 anos (25,3% vs 10,6%; aOR = 1,6; IC: 1,2–2,3). Além disso, a associação entre o uso de cigarro eletrônico na linha

Parecer USP - OS 03/2022 - PARTE II GGTAB (Iniciação) (2783475) SEI 25351.911221/2019-74 / pg. 4060

de base e o subsequente uso pesado de maconha foi significativa entre adolescentes jovens (12,0% vs. 1,9%; aOR = 2,5; IC: 1,2–5,3), mas não foi significativa entre adolescentes mais velhos [68].

O relato de um maior número de e-cigarros / cartuchos usados durante a vida na onda 1 foi associado a maiores chances de P12M (aOR = 1,7; IC: 1,3–2,0) e uso pesado (aOR = 1,6; IC: 1,2–2,2) de maconha para adolescentes mais jovens [68].

Os dados são da onda 2 da Pesquisa sobre Tabaco e Vaping do Projeto Internacional de Controle do Tabaco (ITC), conduzida no Canadá, na Inglaterra e nos Estados Unidos [69].

No geral, fumar cannabis foi o modo de uso mais frequentemente relatado: aproximadamente 90% dos usuários de cannabis nos últimos 30 dias relataram fumar cannabis, com uma prevalência nos últimos 30 dias entre todos os jovens de 14,6% no Canadá, 12,1% nos EUA e 8,4 % na Inglaterra [69].

No geral, 1,7% dos jovens na Inglaterra, 4,7% e 5,1% dos jovens no Canadá e nos EUA, respectivamente, relataram vaporizar qualquer tipo de cannabis. As chances de vaporizar cannabis eram mais de 3 vezes maiores entre os jovens no Canadá e nos EUA em comparação com a Inglaterra. Diferenças também foram observadas no tipo de cannabis sendo vaporizada. Entre os usuários de cannabis há 30 dias no Canadá e na Inglaterra, vaporizar cannabis desidratada e óleo / líquido de cannabis era igualmente comum. No Canadá, 19,0% dos usuários anteriores de 30 dias vaporizaram erva seca, enquanto 18,6% vaporizaram óleo ou líquido, em comparação com 12,3% e 14,3% (respectivamente) entre os jovens na Inglaterra. Em contraste, entre os usuários de cannabis dos EUA, 20,9% relataram vaporizar cannabis seca enquanto 30,1% vaporizaram óleo / líquido. No geral, os usuários de cannabis nos EUA eram mais propensos a vaporizar óleo / líquido de cannabis do que os jovens no Canadá e na Inglaterra [69].

Os usuários de cannabis no Canadá e nos EUA também eram mais propensos a relatar "outros" modos de uso de cannabis em comparação com os jovens na

Parecer USP - OS 03/2022 - PARTE II GGTAB (Iniciação) (2783475) SEI 25351.911221/2019-74 / pg. 4061

Inglaterra, incluindo o uso de narguilés, produtos comestíveis de cannabis e extratos de cannabis, incluindo cera e óleo. O cachimbo de água foi o segundo modo de uso de cannabis mais comumente relatado, usado por 51,7% no Canadá, 47,4% nos EUA e 22,4% na Inglaterra. Os comestíveis eram menos prováveis de serem usados por jovens na Inglaterra em 19,4%, em comparação com 26,6% no Canadá e 29,4% nos EUA. O uso de extratos de cannabis foi maior entre os usuários de cannabis nos EUA em 30,2%, em comparação com 22,9% no Canadá e 11,0% na Inglaterra [(69)].

No Canadá e nos EUA, aproximadamente 17% dos jovens relataram vaping de cigarros eletrônicos e / ou maconha nos últimos 30 dias, em comparação com 9,7% na Inglaterra. Enquanto a vaporização de cigarros eletrônicos com e sem nicotina foi igualmente prevalente na Inglaterra (aproximadamente 4% para ambos), a prevalência de vaporização de cigarros eletrônicos com nicotina foi maior no Canadá e nos EUA em cerca de 8% e 10%, respectivamente, em comparação com Vaping de cigarros eletrônicos sem nicotina, que foi de 5,7% no Canadá e 6,8% nos EUA. Entre os jovens que relataram vaping de qualquer cigarro eletrônico nos últimos 30 dias, 20,0% na Inglaterra, 15,5% no Canadá e 11,3% nos EUA indicaram que não sabiam se o e-cigarro que usavam continha nicotina [(69)].

Em todos os países, menos de 2% dos jovens em todos os países relataram “vaping” de cannabis apenas, com níveis ligeiramente mais elevados no Canadá (1,7%) em comparação com a Inglaterra (0,9%). No entanto, a proporção que vaporizou cigarros eletrônicos e maconha foi maior no Canadá (3,0%) e nos EUA (3,9%) do que na Inglaterra (0,7%). Além disso, os jovens nos EUA eram mais propensos a fumar cigarros eletrônicos e maconha em comparação com os jovens no Canadá [(69)].

Aproximadamente 20% dos jovens em todos os países relataram fumar tabaco e / ou cannabis. A prevalência de fumar tabaco apenas foi maior na Inglaterra (11,0%) em comparação com o Canadá (7,8%) e os EUA (7,0%). Em contraste, a prevalência de fumar cannabis foi mais baixa na Inglaterra com 2,9% em comparação com 7,3% no Canadá e nos EUA. Fumar tabaco e cannabis com ou

Parecer USP - OS 03/2022 - PARTE II GGTAB (Iniciação) (2783475) SEI 25351.911221/2019-74 / pg. 4062

sem tabaco era mais comum entre os jovens no Canadá com 7,3% em comparação com a Inglaterra (5,5%) e os EUA (4,9%). Além disso, os jovens no Canadá eram mais propensos a fumar tabaco, e cannabis sem tabaco [(69)].

A prevalência ajustada de vaporização de cigarros eletrônicos por 30 dias seria de 8,7% na Inglaterra, 14,3% no Canadá e 15,4% nos EUA [(69)].

Entre os adolescentes que nunca usaram cannabis no início do estudo, 1,2% eram usuários de cigarro eletrônico nos últimos 30 dias, 1,0% usaram outros produtos de tabaco nos últimos 30 dias, 50,9% eram meninos, 53,2% eram brancos não hispânicos, 13,0% eram negros não hispânicos, e 23,4% eram hispânicos. A alta gravidade dos problemas de saúde mental internos e externos foi relatada por 20,1% e 29,4% dos participantes, respectivamente. Mais de um quinto (20,1%) dos adolescentes viviam em estados com leis que permitem o uso recreativo de maconha para adultos. No acompanhamento, 5,3% (IC 95%: 4,8%-5,7%) relataram vaping de cannabis nos últimos 12 meses, 3,2% (IC 95%: 2,8%-3,6%) relataram embotamento nos últimos 12 meses, 0,6% (IC 95%: 0,4%-0,8%) relataram fumar maconha com narguilé nos últimos 12 meses, 8,2% (IC 95%: 7,6%-8,8%) relataram uso de maconha nos últimos 12 meses e 3,3% (95% % IC: 3,0%-3,7%) relatou qualquer uso de cannabis nos últimos 30 dias[75].

Todos os resultados do uso de cannabis no acompanhamento foram mais prevalentes entre os adolescentes que relataram o uso de cigarros eletrônicos nos últimos 30 dias na linha de base versus aqueles que não relataram uso de cigarro eletrônico nos últimos 30 dias (vaping de maconha: 29,7% (IC de 95%: 21,7%-39,2%) vs. 4,9% (IC 95%: 4,5%-5,4%); fumar maconha com narguilé: 5,6% (IC 95%: 2,4%-12,6%) vs. 0,5% (IC 95%: 0,4%-0,7%); qualquer uso de cannabis nos últimos 12 meses: 43,2% (IC 95%: 33,9%-53,1%) vs. 7,7% (95% CI: 7,1%-8,3%); e nos últimos 30 dias qualquer uso de cannabis: 28,8% (95% CI: 20,9%-38,4%) vs. 3,0% (95% CI: 2,6%-3,4 %)). O uso basal de cigarros eletrônicos foi significativamente associado ao aumento das chances de início de vaping de cannabis e qualquer uso de cannabis no acompanhamento de 12 meses entre adolescentes que não conheciam cannabis na linha de base nos EUA. A magnitude da associação entre o uso de cigarro eletrônico e vaporização

Parecer USP - OS 03/2022 - PARTE II GGTAB (Iniciação) (2783475) SEI 25351.911221/2019-74 / pg. 4063

de cannabis não foi significativamente mais forte do que as associações entre o uso de cigarro eletrônico e outros modos de uso de cannabis. Os negros não hispânicos eram mais propensos a relatar o uso de cannabis e fumar com narguilé do que os brancos não hispânicos. O uso de outros produtos de tabaco e álcool foi associado ao aumento da chance de uso de maconha, independentemente da modalidade. Perceber o uso de cigarro eletrônico como tendo pouco ou algum dano, idade avançada, alta gravidade de problemas de saúde mental externos e morar em estados onde o uso recreativo adulto de maconha foi significativamente associado ao início futuro de vaping e qualquer uso de maconha. Estudos futuros são necessários para explicar melhor os mecanismos que ligam o uso de cigarros eletrônicos e o início da cannabis e examinar como diferentes modos de uso de cannabis podem interagir uns com os outros[75].

Nossas descobertas sugerem que os médicos e profissionais de saúde pública devem considerar os fatores associados ao uso duplo por adultos de maconha e produtos vaping (EVPs) ou uso de EVPs contendo THC especificamente, incluindo condições respiratórias, problemas de saúde mental e controle da dor crônica, que pode aumentar o risco de adultos para resultados adversos adicionais ou exacerbados. Embora os EVPs geralmente contenham menos substâncias químicas nocivas do que a fumaça de produtos de tabaco combustíveis, eles não devem ser usados por adolescentes, adultos jovens, mulheres grávidas ou adultos que não usam produtos de tabaco atualmente. A alta taxa de tabagismo observada em nosso estudo entre adultos que usam EVPs e maconha sugere que os médicos devem perguntar aos pacientes que fumam sobre o uso de cigarros eletrônicos, e as mensagens de cessação devem fazer referência ao panorama em rápida expansão dos produtos de tabaco. O uso de THC está associado a uma série de efeitos adversos à saúde, particularmente com uso prolongado ou frequente. As pessoas envolvidas em uso contínuo que leve a deficiência ou sofrimento devem procurar tratamento baseado em evidências de um profissional de saúde. Não usar maconha e EVPs, incluindo EVPs contendo THC, é a melhor maneira de evitar efeitos adversos, como dependência, sofrimento mental e doenças com lesões pulmonares novas ou exacerbadas. Os médicos e especialistas em promoção da saúde podem

Parecer USP - OS 03/2022 - PARTE II GGTAB (Iniciação) (2783475) SEI 25351.911221/2019-74 / pg. 4064

projetar e transmitir mensagens de prevenção se entenderem melhor as características das populações em risco de uso duplo de maconha e EVPs. Dados os riscos contínuos à saúde associados ao uso duplo e o potencial para futuros surtos associados a substâncias desconhecidas no mercado de EVP, os médicos e profissionais de saúde pública devem permanecer atentos às maneiras pelas quais condições preexistentes, saúde mental, necessidades de controle da dor e histórico de uso de substâncias inalantes pode levar as pessoas a usar maconha simultaneamente com EVPs ou EVPs contendo THC. Além disso, os instrumentos de vigilância do estado devem considerar a identificação de todos os modos de consumo de maconha, incluindo o modo de uso mais frequente, para melhor diferenciar os riscos associados às várias formas de uso de substâncias inalantes[78].

Dados demográficos indicaram que a amostra era 49% feminina; 12% dos participantes tinham 14 anos, 25% tinham 15 anos, 26% tinham 16 anos, 24% tinham 17 anos e 14% tinham 18 anos. A amostra foi de 5% asiático -americanos, 12% negros não hispânicos, 52% brancos não hispânicos, 9% hispânicos, 17% hispânicos multirraciais e 5% de raça multirracial não hispânica[93].

A prevalência foi a mais alta para uso de cigarro eletrônico, intermediário para uso de maconha e menor para tabagismo; em todos os indicadores, as taxas foram mais altas para uso contínuo do que para uso recente (30 dias). Para grupos de uso de substâncias, 44% da amostra nunca havia usado nenhuma das 3 substâncias. Os grupos de usuários mais comuns foram usuários triplos (17%), usuários duplos de cigarro eletrônico e maconha (16%) e usuários exclusivos de cigarro eletrônico (13%). Para o uso de 30 dias, as proporções foram semelhantes, mas menores para o grupo de três usuários, uma consequência da taxa relativamente baixa de tabagismo recente. As proporções relativas das variáveis e agrupamentos foram semelhantes nos dados de 2017[93].

A tabulação cruzada de grupos de uso de substâncias com variáveis demográficas indicou várias associações significativas. O não uso foi mais frequente entre os grupos etários mais jovens (14-15 anos), enquanto o uso exclusivo de maconha e o uso duplo envolvendo maconha foram mais

Parecer USP - OS 03/2022 - PARTE II GGTAB (Iniciação) (2783475) SEI 25351.911221/2019-74 / pg. 4065

frequentes entre os grupos etários mais velhos (15-18 anos). Vários grupos de usuários de substâncias eram menos comuns entre os americanos de origem asiática; grupos que envolviam o uso de maconha eram mais comuns entre participantes negros; e o uso duplo e triplo envolvendo cigarros eletrônicos foi mais comum entre os participantes brancos[93].

Comparações pareadas indicaram que o grupo de não usuários sempre teve o perfil de risco mais baixo (ou seja, pontuações mais baixas em fatores de aumento de risco e pontuações mais altas em fatores de proteção) em comparação com qualquer um dos grupos de usuários. A co-ocorrência de uso de cigarro eletrônico, cigarro e maconha é atualmente substancial entre adolescentes e está associada a um elevado perfil de risco psicossocial. Isso tem implicações para estudos epidemiológicos e de prevenção. Mais pesquisas são necessárias para estudar a prevalência e identificar caminhos para o uso triplo[93].

Uso de cigarro eletrônico nos últimos 30 dias sem maconha[97]

Embora a trajetória para todas as coortes tenha aumentado com a idade, esse aumento ocorreu em idades mais jovens para coortes mais jovens (6ª série, 8ª série), em comparação com a coorte mais velha (10ª série). Na mesma idade (por exemplo, 16 anos), a frequência de uso de cigarro eletrônico nos últimos 30 dias sem maconha foi, em média, maior para a coorte da 6ª série, seguida pelas coortes da 8ª e 10ª séries. Em seguida, dentro da coorte, identificamos subgrupos de adolescentes que seguiram um padrão de desenvolvimento semelhante de uso de cigarro eletrônico nos últimos 30 dias sem maconha à medida que envelheciam. Uma solução de 3 grupos se encaixa melhor na coorte de 6ª série, e uma solução de 4 grupos se encaixa melhor nas coortes de 8ª e 10ª séries. Com exceção dos não usuários (padrão verde), todos os padrões de uso de cigarro eletrônico nos últimos 30 dias sem maconha aumentaram com o aumento da idade em todas as coortes. Não foram observados padrões de declínio com o aumento da idade, para qualquer coorte. Os padrões incluíam aumentos 'iniciais' (padrão vermelho), aumentos 'intermediários' (padrão azul) e aumentos 'tardios' (padrão roxo). Para a coorte da 6ª série, 9% dos participantes caíram em um dos dois padrões de uso: (a) para 4% (aumentos 'precoces'), o

Parecer USP - OS 03/2022 - PARTE II GGTAB (Iniciação) (2783475) SEI 25351.911221/2019-74 / pg. 4066

uso de cigarro eletrônico após 30 dias começou cedo e aumentou rapidamente aos 13 anos; enquanto (b) para 5% (aumentos 'médios'), o uso de cigarro eletrônico por mais de 30 dias começou e aumentou aos 14 anos. Aos 16 anos de idade, o uso de cigarro eletrônico por mais de 30 dias sem maconha foi maior para os aumentos 'precoces' (x > 15 dias/mês) em comparação com os aumentos intermediários (x < 10 dias/mês). Para a coorte da 8ª série, 20% dos participantes caíram em um dos três padrões de uso: (a) para 9% (aumentos 'precoces'), o uso de cigarro eletrônico após 30 dias começou cedo e aumentou rapidamente aos 14 anos; (b) para 9% (aumentos 'médios'), o uso de cigarro eletrônico nos últimos 30 dias começou e aumentou aos 15 anos; e (c) para 2% (aumentos 'tardios'), o uso de cigarro eletrônico por mais de 30 dias começou e aumentou pouco antes dos 17 anos. Aos 18 anos de idade, o uso de cigarro eletrônico por mais de 30 dias sem maconha entre os aumentos 'médios' (20 dias/mês) ultrapassaram os aumentos 'precoces' (15 dias/mês), enquanto o uso de aumentos 'precoces' e 'intermediários' excedeu o dos aumentos ‘tardios’ (5 dias /mês). Para a coorte da 10ª série, 34% dos participantes caíram em um dos três padrões de uso: (a) para 6% (aumentos 'precoces'), o uso de cigarro eletrônico nos últimos 30 dias começou no início da adolescência, antes dos 14 anos e aumentou posteriormente; (b) para 18% (aumentos intermediários), o uso de cigarro eletrônico por mais de 30 dias começou antes dos 15 anos de idade e aumentou mais rapidamente após os 16 anos; e (c) para 10% (aumentos 'tardios'), o uso de cigarro eletrônico após 30 dias começou e aumentou aos 17 anos de idade. Aos 19 anos de idade, o uso de cigarro eletrônico nos últimos 30 dias sem maconha foi maior entre os aumentos 'iniciais' (22 dias/mês), seguidas por 'intermediários' (15 dias/mês) e 'tardios' (10 dias/mês). Finalmente, investigamos as diferenças sociodemográficas nos padrões de uso de cigarro eletrônico sem maconha nos últimos 30 dias. Para a coorte da 6ª série, a maioria dos não usuários estava no grupo de status socioeconômico (SES) médio; a maioria dos aumentos "precoces" estava nos grupos de SES baixo ou médio; e a maioria dos aumentos 'médios' estavam nos grupos de SES médio ou alto (p < 0,001). Para a coorte da 8ª série, a maioria dos não usuários eram brancos ou hispânicos, assim como a maioria dos aumentos (p < 0,001). Para a coorte da 10ª série, a maioria dos não usuários era do sexo feminino, enquanto a maioria dos aumentos 'iniciais' era do sexo masculino (p < 0,001). Além disso, mais não

Parecer USP - OS 03/2022 - PARTE II GGTAB (Iniciação) (2783475) SEI 25351.911221/2019-74 / pg. 4067

usuários eram hispânicos, enquanto a maioria dos aumentos eram brancos ou hispânicos (p < 0,001). Nenhuma outra diferença estatisticamente significativa foi observada.

Uso de cigarro eletrônico nos últimos 30 dias com maconha[97]

O teste do efeito da interação idade X coorte foi estatisticamente significativo (p < 0,01), fornecendo evidências de que a trajetória média ou mudança no uso de cigarro eletrônico com maconha nos últimos 30 dias com o aumento da idade diferiu por coorte. Embora a trajetória média dos últimos 30 dias de uso de cigarro eletrônico com maconha tenha permanecido relativamente estável para a coorte da 6ª série, ela acelerou com a idade para as coortes da 8ª e 10ª séries. Na mesma idade (por exemplo, 17 e 18 anos), a frequência do uso de cigarro eletrônico com maconha foi maior na coorte da 8ª série em comparação com a coorte da 10ª série. Em seguida, dentro da coorte, identificamos novamente subgrupos de adolescentes que seguiram um padrão de desenvolvimento semelhante ao uso de cigarro eletrônico com maconha nos últimos 30 dias à medida que envelheciam. Uma solução de 2 classes se encaixa melhor em todas as coortes: 7%, 8% e 12% das coortes de 6ª, 8ª e 10ª séries caíram em um padrão de uso de cigarro eletrônico, enquanto o restante (padrão verde) permanece não usuário. O uso de cigarro eletrônico com maconha nos últimos 30 dias aumentou consistentemente com o aumento da idade nas coortes de 8ª e 10ª séries; mas, para a coorte da 6ª série, atingiu o pico aos 15 anos e depois declinou um pouco. Em média, o uso de maconha nunca ultrapassou 10 dias/mês. Também investigamos diferenças sociodemográficas nos padrões de uso de cigarro eletrônico com maconha nos últimos 30 dias. Para a coorte da 6ª série, a maioria dos não usuários estava no grupo de SES médio (p < 0,021).

Este estudo longitudinal fornece 5 anos de dados de acompanhamento (2014-19) ao longo da adolescência (11-19 anos). As comparações são feitas não apenas entre substâncias vaporizadas, mas também entre coortes, diferenciando assim as trajetórias no início (ou seja, 11 a 15 anos), no meio (ou seja, 13 a 17 anos) e no final (ou seja, 15 a 19 anos) da adolescência, acrescentando perspectivas baseadas em evidências emergentes sobre trajetórias de desenvolvimento do uso de cigarros eletrônicos com e sem

Parecer USP - OS 03/2022 - PARTE II GGTAB (Iniciação) (2783475) SEI 25351.911221/2019-74 / pg. 4068

maconha. Trajetórias estáveis de uso de cigarro eletrônico nos últimos 30 dias com e sem maconha existem entre os jovens, podem ser mais problemáticas entre coortes mais jovens de adolescentes e aumentam com a idade[97].

Em uma coorte de 1.613 jovens suíços do sexo masculino que atualmente usam cannabis, usamos regressão logística, ajustando para idade, região linguística e educação para avaliar a associação entre busca de sensações, uso de substâncias e variáveis sociodemográficas com vaping de cannabis. A média de idade foi de 25,38 anos, 60,4% tinham ensino superior e 57,3% residiam em cantões de língua francesa; 26,3% preencheram critérios para dependência de nicotina, 16,0% preencheram critérios para transtorno por uso de álcool e 34,9% usaram outras drogas ilícitas além da maconha; 27,4% usaram cannabis pelo menos duas vezes por semana e 27,8% preencheram os critérios para transtorno do uso de cannabis (CUD). Noventa e quatro participantes (5,8%) relataram vaping de cannabis (87,4% deles relataram vaping de cannabis pouco frequente). Na análise ajustada, usando odds ratio sem tabaco (aOR) [intervalo de confiança (IC) de 95%]: 1,45 (1,02–1,76); com narguilé [aOR (95% CI):1,70 (1,29–2,24)] e sem tabaco [aOR (95% CI): 2,15 (1,60–2,87)], cannabis misturada com alimentos [aOR (95% CI): 1,61 (1,29–2,02)], usando cannabis > 2 vezes por semana [aOR (95% CI): 3,73 (2,40–5,81)], preenchendo os critérios para CUD [aOR (95% CI): 4,19 (2,70–6,50)], uso de drogas ilícitas além da maconha [aOR (95% CI): 1,88 (1,23–2,87)], número semanal de bebidas alcoólicas [aOR (95% CI): 1,01 (1,00–1,03)], foram associados a maiores chances de vaping de cannabis; escolaridade pós-secundária [aOR (95% CI).0,37 (0,16–0,86)] e treinamento vocacional [aOR (95% CI).0,41 (0,17–0,99)] (em oposição à escolaridade primária) foram associados a menores chances de vaping de maconha. O vaping de cannabis pode ser um marcador de comportamentos mais arriscados entre os usuários de cannabis[104].

Na primeira etapa da análise, examinamos a relação entre as categorias de uso de nicotina e os escores previstos no índice de variedade de drogas ilícitas. O exame dos dois primeiros modelos revela que os entrevistados que relataram fumar apenas cigarros e os entrevistados que relataram apenas vaporizar nicotina provavelmente tiveram pontuações previstas mais altas no índice de

Parecer USP - OS 03/2022 - PARTE II GGTAB (Iniciação) (2783475) SEI 25351.911221/2019-74 / pg. 4069

variedade de drogas ilícitas do que os entrevistados que não usaram nicotina. Além disso, os modelos posteriores indicam que os entrevistados que relataram uso de modo duplo (cigarro e vaping de nicotina) provavelmente tiveram as pontuações mais altas no índice de variedade de drogas ilícitas. A fim de obter uma melhor compreensão da relação entre as categorias de uso de nicotina e as pontuações previstas no índice de variedade, essa relação revela que os entrevistados em todas as categorias de uso de nicotina tendiam a ter pontuações previstas mais altas no índice de variedade de drogas do que os entrevistados que não usavam nicotina. Os entrevistados que relataram uso de modo duplo de nicotina provavelmente tiveram as pontuações previstas mais altas no índice de variedade de drogas. Esses achados indicam que não apenas o uso de nicotina está associado a outras formas de uso de drogas, mas também os entrevistados que usam nicotina por meio de vários modos de administração têm maior probabilidade de usar uma variedade maior de drogas. Na próxima etapa da análise, examinamos a relação entre as categorias de uso de maconha e as pontuações previstas no índice de variedade de drogas. Os entrevistados que indicaram que fumavam maconha eram significativamente mais propensos a relatar um número maior de drogas usadas do que os entrevistados que não usavam maconha. Por outro lado, o coeficiente que representa a associação entre o vaping de maconha e o índice de variedade de drogas não é significativo, indicando que o vaping de maconha pode não estar significativamente associado à variedade de drogas usadas pelos entrevistados. Por outro lado, o uso dual de maconha está significativamente associado a pontuações previstas mais altas no índice de variedade. Ambos os grupos mutuamente exclusivos de uso de maconha estão associados a pontuações previstas mais altas no índice de variedade de drogas, no entanto, os entrevistados que relataram uso de modo duplo tenderam a ter as pontuações previstas mais altas no índice de variedade de drogas[108].

Nossas descobertas revelam que o vaping de nicotina e o uso dual de nicotina e maconha estão associados ao uso de uma variedade maior de substâncias ilícitas em comparação com os não usuários. Em conclusão, nossos achados sugerem que o uso dual de nicotina e maconha está associado a uma maior probabilidade de uso de outras substâncias ilícitas[108].

Parecer USP - OS 03/2022 - PARTE II GGTAB (Iniciação) (2783475) SEI 25351.911221/2019-74 / pg. 4070

Este estudo (a) examinou as mudanças no sequenciamento do início da maconha e do cigarro e (b) considerou as implicações de tais mudanças para os esforços de prevenção, examinando as associações entre o sequenciamento do início e o uso atual de substâncias por adolescentes. As análises usaram dados transversais de 2000–2019 do estudo nacional Monitoring the Future (MTF) (78.252 alunos do 12º ano nos EUA). Os modelos examinaram tendências em seis padrões distintos de ordem de iniciação e associações multivariáveis entre a ordem de iniciação e a prevalência de uso de cigarro e maconha em 30 dias, frequência de uso de cigarro e maconha entre os usuários e prevalência de nicotina e vaping de maconha. Enquanto a porcentagem de estudantes que não iniciaram nem cigarros nem maconha aumentou, também foram observados aumentos na iniciação apenas de maconha (o padrão de crescimento mais rápido) e na iniciação da maconha antes dos cigarros; esses aumentos foram acompanhados por uma diminuição significativa na iniciação apenas do cigarro. A prevalência e a frequência do uso de cigarros foram maiores entre os estudantes que iniciaram o cigarro antes da maconha; a prevalência e a frequência do uso de maconha foram maiores entre os estudantes que iniciaram a maconha antes dos cigarros. A prevalência de cigarro e maconha, bem como a frequência de maconha, foram menores entre os estudantes que iniciaram apenas uma única substância. O vaping de nicotina foi menos prevalente entre os estudantes que iniciaram uma única substância versus ambas as substâncias, mas não foram observadas diferenças significativas na prevalência de vaping de nicotina entre aqueles que iniciaram apenas cigarros versus apenas maconha. As implicações dessas descobertas para os esforços de prevenção são discutidas nas estruturas do modelo de responsabilidade comum e do modelo de via de administração[113].

Questão 7

Outras drogas poderiam ser usadas por meio dos DEF? Quais?

O Behavioral Risk Factor Surveillance System (BRFSS) é uma pesquisa transversal, representativa estadual e nacional para adultos não

Parecer USP - OS 03/2022 - PARTE II GGTAB (Iniciação) (2783475) SEI 25351.911221/2019-74 / pg. 4071

institucionalizados dos EUA. As perguntas se concentram nas condições de saúde, comportamentos de risco e uso de serviços preventivos [70].

Em relação aos que fumaram principalmente maconha (o maior subgrupo), aqueles que vaporizaram maconha eram mais propensos a relatar o uso medicinal (71% para vapores vs. 55% para fumantes; p = 0,001), menos probabilidade de fumar cigarros convencionais (13% vs. 42%; p <0,001), maior probabilidade de usar e-cigarros (23% vs. 14%; p = 0,052) e maior probabilidade de ter cursado a faculdade (76% vs. 54%; p <0,001) [70].

Os entrevistados que usaram maconha para fins medicinais eram mais propensos a vaporizá-la como seu principal modo de consumo, em relação aos que não relataram o uso médico (AORage18-24anos = 3,8, IC 95% = 1,91, 7,67; AORage25-54anos = 1,8; IC de 95% = 1,02, 3,08; AORage55-64 anos = 2,3, IC de 95% = 0,75, 7,07) [70].

Os coeficientes de saúde mental tenderam a ser estatisticamente insignificantes, embora o tabagismo convencional tenha mostrado uma associação negativa com a vaporização da maconha (AORage18-24anos = 0,2, IC 95% = 0,06, 0,65; AORage2554anos = 0,2, IC 95% = 0,10, 0,26; AORage55-64anos = 0,1, IC 95% = 0,05, 0,34). O uso de cigarros eletrônicos de nicotina mostrou uma associação significativa e positiva com a vaporização de maconha para adultos em idade avançada (AORage 25-54 anos = 4,6, IC 95% = 2,70, 7,78), mas não adultos emergentes (AORage 18-24 anos = 0,9, IC 95% = 0,33, 2,26) [70].

Para a análise descritiva transversal primária, foram utilizados os dados de 2018, o ciclo mais atualizado do BRFSS, que é uma pesquisa telefônica ampla e nacionalmente representativa conduzida pelo CDC em conjunto com todos os estados e territórios participantes dos EUA. Para a análise das tendências, foram utilizados, adicionalmente, dados de 2016, 2017 e 2018 BRFSS [71].

Incluímos um total de 131.807 participantes do BRFSS com 18 anos ou mais do BRFSS 2018. A categoria de idade mediana da população atual de usuários de cigarros eletrônicos era de 35 a 39 anos. Além disso, 41,4% da população era

Parecer USP - OS 03/2022 - PARTE II GGTAB (Iniciação) (2783475) SEI 25351.911221/2019-74 / pg. 4072

do sexo feminino. A prevalência do uso atual de cigarros eletrônicos foi de 5,4% (IC de 95%, 5,0–5,8%). A idade média dos “vapers” de maconha era de 40 a 44 anos e 38,5% eram mulheres. A prevalência de vaporização de maconha foi de 1,3% (IC 95%, 1,2–1,5%) [71].

Havia um total de 2.904 usuários atuais de cigarros eletrônicos que eram vapers com predominância de nicotina e 164 usuários atuais de cigarros eletrônicos que também vaporizavam maconha (vapers duplos de maconha com nicotina). Os vapers duplos constituíam 7,1% (proporção ponderada) da população atual de usuários de cigarros eletrônicos. Além disso, havia um total de 734 vapers de maconha, que era composto de 164 vapers duplos mencionados e 570 vapers com predominância de maconha. A prevalência nas 3 populações foi a seguinte: vapers com predominância de nicotina (3,36%); vapers de maconha com nicotina dupla (0,38%) e vapers com predominância de maconha (1,09%) [71].

Os adultos na faixa etária de 18 a 24 anos representavam 17,2% e 18,3% na população com predominância de vaper dupla e maconha, respectivamente, em comparação com 33,2% na população com predominância de nicotina. Aproximadamente 19,7% dos vapers duplos tinham de 45 a 69 anos, em comparação com 30,7% dos vapers com predominância de maconha na mesma faixa etária [71].

Os homens constituíram a maioria dos vapers nas três populações. Da mesma forma, os adultos com alguma educação superior e aqueles com renda familiar maior do que o nível de pobreza constituíram a maioria das três populações, o que foi ainda mais pronunciado nas populações dual e vaping com predominância de maconha. Embora os brancos constituíssem o maior grupo racial / étnico nas três populações, os vapers duplos e com predominância de maconha tinham proporções maiores de não-brancos - principalmente hispânicos - em comparação com os vapers com predominância de nicotina. Os vapers duplos também tiveram uma proporção maior de negros em comparação com as outras duas populações [71].

Parecer USP - OS 03/2022 - PARTE II GGTAB (Iniciação) (2783475) SEI 25351.911221/2019-74 / pg. 4073

Nunca e os ex-fumantes constituíram a maioria dos vapers duplos e com predominância de maconha, enquanto os fumantes atuais foram preponderantes entre os vapers com predominância de nicotina. Por exemplo, cerca de metade dos vapers com predominância de maconha (54,5%) nunca foram fumantes, enquanto quase metade dos vapers com predominância de nicotina (44,7%) eram fumantes atuais [71].

Vapers duplos vs. vapers predominantes de nicotina: há uma associação significativa de vapers duplos com o aumento da idade, em comparação com vapers predominantes de nicotina ao ajustar para outras covariáveis. Por exemplo, em comparação com pessoas de 18 a 24 anos, os adultos de 24 a 44 e 45 a 69 anos têm chances 3,44 e 2,74 vezes maiores, respectivamente, de serem vapers duplos. Da mesma forma, negros e hispânicos têm maior probabilidade de serem vapers duplos do que brancos. Quando se trata de fumantes, “nunca” e ex-fumantes, estes têm probabilidade significativa de serem fumantes duplos em comparação com os fumantes atuais [71].

Vapers com predominância de maconha versus vapers com predominância de nicotina: Adultos mais velhos têm maior probabilidade de ser vapers com predominância de maconha do que adultos mais jovens quando se ajustam para outras covariáveis. Os hispânicos têm maiores chances de serem vapers com predominância de maconha do que os brancos. Os homens têm maior probabilidade do que as mulheres de serem vapers com predominância de maconha. Nunca e ex-fumantes também estão altamente associados à vaping predominante da maconha em comparação ao tabagismo atual [71].

Houve um aumento gradativo em qualquer uso de maconha nos EUA de 8,97% em 2016 para 13,1% em 2018, correspondendo a um aumento absoluto de + 4,18% na prevalência. Por volta do mesmo período, a prevalência da vaporização da maconha diminuiu de 1,99% em 2016 para 1,13% em 2017, seguida por um aumento para 1,63% em 2018 [71].

Entre todos os estados que forneceram dados sobre a maconha, houve uma queda na proporção de vapers duplos entre os usuários atuais de cigarros

Parecer USP - OS 03/2022 - PARTE II GGTAB (Iniciação) (2783475) SEI 25351.911221/2019-74 / pg. 4074

eletrônicos em 2017 para 2,6%, seguido por um aumento na proporção para 7,1% em 2018. Além disso, avaliando nos seis estados que forneceram dados de maconha para todos os 3 anos mostraram um padrão semelhante de mudança na proporção [71].

A prevalência de vaporização de maconha (dupla e predominante de maconha) entre diferentes grupos sócio demográficos em 2018, mostra que a prevalência foi mais alta entre adultos de 18 a 24 anos (2,1%), correspondendo a 640.000 vaporizadores de maconha nos EUA. A prevalência também foi alta entre homens (1,7%), hispânicos (1,6%) e entre ex-fumantes (1,9%) [71].

O NYTS é uma pesquisa transversal para produzir uma amostra nacionalmente representativa de alunos do ensino fundamental e médio públicos e privados nos Estados Unidos. Os participantes tinham uma idade média de 12,7 [desvio padrão (DP) = 1,0] anos para crianças do ensino médio e 16,1 (DP = 1,3) anos para crianças do ensino médio [72].

Um aumento estatisticamente significativo em todos os padrões de uso de cigarro eletrônico foi observado em 2018 em comparação com 2017. O uso de cigarro eletrônico nos últimos 30 dias foi relatado por 7,9% em 2017 e 13,5% em 2018. Mais de um terço dos usuários dos últimos 30 dias relataram uso por 1–2 dias nos últimos 30 dias em ambos os anos (41,6%, IC 95% = 37,4 - 45,9% em 2017; 35,6%, IC 95% = 32,9–38,3% em 2018; P = 0,018). Mas nos últimos 30 dias, os usuários de cigarros eletrônicos relataram ser usuários infrequentes em 2017 (80,5%, IC 95% = 76,2–84,2%) em comparação com 2018 (74,0%, IC 95% = 71,3–76,6%, P = 0,013). O uso frequente foi relatado por 19,5% (IC 95% = 15,8–23,8%) dos usuários dos últimos 30 dias em 2017 e 26,0% (IC 95% = 23,4–28,7%) em 2018, representando 1,5 e 3,5% de toda a amostra, respectivamente. No geral, 90,6% dos participantes em 2017 e 84,4% em 2018 não relataram uso de cigarro eletrônico nos últimos 30 dias [72].

Mais participantes relataram uso de maconha em um cigarro eletrônico em 2018 em comparação com 2017. Uma proporção maior de usuários de cigarros eletrônicos relatou uso de maconha em 2018 em comparação com 2017. Em

Parecer USP - OS 03/2022 - PARTE II GGTAB (Iniciação) (2783475) SEI 25351.911221/2019-74 / pg. 4075

ambos os anos, aproximadamente metade dos usuários de cigarros eletrônicos nos últimos 30 dias relataram o uso de maconha em um cigarro eletrônico, com uma prevalência de aproximadamente 70% entre usuários frequentes de cigarros eletrônicos. O uso de maconha em um cigarro eletrônico foi maior em 2018 em comparação com 2017 entre nunca fumantes, sempre fumantes, nunca / não fumantes nos últimos 30 dias e nos últimos 30 dias. Para fumantes infrequentes e frequentes, os achados foram inconclusivos sobre a existência ou não de diferença entre os anos [72].

Nenhum uso de cigarro eletrônico nos últimos 30 dias foi relatado por 95,8% dos nunca fumantes em 2017 e 91,4% em 2018. A prevalência de uso de cigarro eletrônico nos últimos 30 dias entre nunca fumantes foi significativamente maior em 2018 (7,2%, IC 95% = 6,3 –8,2%) em comparação com 2017 (3,3%, IC 95% = 2,7–4,4%, P <0,001). Dos nunca fumantes que relataram uso de cigarro eletrônico nos últimos 30 dias, 56,6% (IC 95% = 49,4-63,5%) em 2017 e 49,4 (IC 95% = 45,6-53,1%) em 2018 usaram cigarros eletrônicos por 1-2 dias (P = 0,076). O uso infrequente de cigarro eletrônico foi relatado por 92,1% (IC 95% = 88,7–94,6%) dos nunca fumantes que relataram uso de cigarro eletrônico nos últimos 30 dias em 2017 e 87,9% (IC 95% = 84,9–90,4%) em 2018 (P = 0,049). O uso frequente de cigarros eletrônicos nos últimos 30 dias foi aproximadamente 18 vezes menor em comparação com os que nunca fumaram. A prevalência de uso diário de cigarro eletrônico entre nunca fumantes aumentou em 2018 em comparação com 2017, mas permaneceu baixa em <0,5% (com um aumento absoluto de 0,32%) e foi quase 24 vezes menor em comparação com os que nunca fumaram. De todos os usuários de cigarros eletrônicos nos últimos 30 dias, 34,3% (IC 95% = 30,5–38,3%) em 2017 e 43,5% (IC 95% = 40,0–47,1%) em 2018 nunca foram fumantes (P = 0,001) [72].

O aumento da prevalência do uso de cigarro eletrônico nos últimos 30 dias entre os fumantes foi observado em 2018 (44,4%, IC 95% = 40,6–48,2%) em comparação com 2017 (30,6%, IC 95% = 26,9–34,6%, P <0,001). Para o uso infrequente de cigarros eletrônicos, os achados foram inconclusivos sobre a existência ou não de diferença entre os anos; no entanto, mais fumantes relataram uso frequente e diário de cigarro eletrônico em 2018 em comparação

Parecer USP - OS 03/2022 - PARTE II GGTAB (Iniciação) (2783475) SEI 25351.911221/2019-74 / pg. 4076

com 2017. Um grande aumento também foi observado entre fumantes nunca / não fumantes nos últimos 30 dias (19,3%, IC 95% = 16,1–23,1% em 2017; 33,1%, IC de 95% = 29,1–37,4% em 2018, P <0,001). Da mesma forma, mais fumantes nos últimos 30 dias foram usuários de cigarros eletrônicos nos últimos 30 dias em 2018 (68,6%, IC 95% = 64,1–72,7%) em comparação com 2017 (53,1%, IC 95% = 47,4–58,8%, P <0,001). Aproximadamente um quinto dos fumantes dos últimos 30 dias estava usando cigarros eletrônicos diariamente em 2018, em comparação com um décimo em 2017 (P <0,001). A prevalência de uso de cigarro eletrônico nos últimos 30 dias aumentou em 2018 em comparação com 2017 entre os dois fumantes infrequentes (53,0%, IC 95% = 46,9–58,9% em 2017; 68,2%, IC 95% = 56,5–72,5% em 2018; P <0,001) e fumantes frequentes (53,8%, IC 95% = 44,1–63,2% em 2017; 69,8%, IC 95% = 62,3–76,5% em 2018; P = 0,001) [72].

Uma pequena minoria de “nunca” fumantes que não usou cigarros eletrônicos nos últimos 30 dias relatou uso de maconha alguma vez. Em contraste, a maioria dos usuários de cigarros eletrônicos que nunca fumaram com frequência e diariamente relataram uso de maconha. Para todos os outros grupos de status de fumante, o uso de maconha foi relatado pela maioria dos usuários de cigarros eletrônicos raros, frequentes e diários. Para toda a população, o uso de maconha com cigarros eletrônicos aumentou em 2018 em comparação com 2017. Correlações estatisticamente significativas foram observadas entre o uso de maconha e a intensidade do fumo (P <0,001), bem como a intensidade do uso de cigarro eletrônico (P <0,001) [72].

Vaping é um modo de uso altamente prevalente entre a maconha medicinal em pacientes, com 39% dos respondentes da pesquisa tendo vaporizado no mês passado. No entanto, raramente é uma via de administração explícita, muitas vezes combinada com outros, incluindo tabagismo, oral e tópico. Existem vários acessórios para cigarros eletrônicos, incluindo cabeças de bobina intercambiáveis, especificamente projetadas e adaptadas para uso vaporizando material vegetal seco, concentrados de óleo e E-líquidos à base de cannabis. Uma temperatura de aproximadamente 200°C é suficiente para a descarboxilação e vaporização, com os canabinóides vaporizando a

Parecer USP - OS 03/2022 - PARTE II GGTAB (Iniciação) (2783475) SEI 25351.911221/2019-74 / pg. 4077

temperaturas que variam de 157 a 220 °C. Exposição a altas temperaturas ou exposição prolongada para a bobina de aquecimento resultará na formação subsequente de subprodutos pirolíticos tóxicos. Além disso, um estudo dos agentes diluentes comuns misturados com óleo de cannabis antes de usar em E-cigarettes descobriram que a 230 ° C uma série de aldeídos tóxicos, incluindo acetaldeído e formaldeído foram produzidos [73].

Várias marcas de vaporizadores eletrônicos de bancada foram analisadas usando uma temperatura de vaporização de 210 ° C com recuperação de vapor de Δ-9-THC variando entre 54,6-82,7% e canabidiol (CBD) de 51,4 a 70,0%. A descarboxilação foi > 97,3% para Δ-9-THC para todos os dispositivos. Após a legalização da maconha em alguns estados dos EUA, houve foi um influxo de E-líquidos contendo canabinóides para o mercado, onde a venda de cartuchos de óleo de cannabis pré-preenchidos (para vaporização) no Colorado aumentou 163% entre fevereiro 2015 e fevereiro de 2016. No entanto, há frequentemente uma discrepância significativa entre a rotulagem de produtos e o conteúdo real. Dois e-líquidos comerciais de maconha para uso em E-cigarettes alegando conter 3,3 mg / ml de CBD foram encontrados contendo 6,5 e 7,6 mg / ml de CBD. Em uma análise de estudo de outro líquido eletrônico de cannabis que alegou conter 69,1% Δ-9-THC e 1% CBD mostraram conter 42,6% Δ-9-THC (w/v) e 0,5% de CBD (w/v). Um estudo analisando 84 extratos de canabidiol (CBD) para venda como produtos médicos descobriram que apenas 31% continha um conteúdo CBD que correspondia ao rótulo (dentro 10%), 43% excederam a quantidade indicada no rótulo e 26% continham menos CBD do que mostrado [73].

Além de usar dispositivos de vaporização, como cigarros eletrônicos, para vaporizar E-líquidos e material vegetal de cannabis, os dispositivos também são empregados para consumir concentrados de Cannabis de alta potência. Os concentrados, obtidos da extração do solvente da planta, contêm conteúdo de Δ-9-THC significativamente maior (~80% c.f. ~10%), e pode ser facilmente vaporizado. Os concentrados podem ser divididos em quatro categorias: kief de processos de extração a seco, como gelo seco; óleo de haxixe (também conhecido como bolha) da extração de água; óleo de mel butano (BHO) (também

Parecer USP - OS 03/2022 - PARTE II GGTAB (Iniciação) (2783475) SEI 25351.911221/2019-74 / pg. 4078

conhecido como cera, quebra ou broto); de extração de solvente de butano (outros solventes orgânicos também podem ser usados); e óleo de CO_2 da extração de CO_2. Porque o processo de extração não é regulamentado e muitas vezes realizada em laboratórios clandestinos, existe uma ampla variação na pureza e potência desses produtos. Vapers de cannabis vitalícios relataram preferência por óleo de haxixe (45,5%), e botões secos (39,4%) sobre cera Δ-9-THC (15,2%). A análise dos concentrados revelou que 83,3% das amostras continha alguns solventes residuais, sendo isopentano o mais comum solvente residual identificados (29,8%). Pesticidas eram também identificados em 33,3% das amostras de concentrado [73].

Um novo método de participação em canabinóides é por meio de uma técnica conhecida como ‘dabbing’. Dabbing envolve aquecer um concentrado de cannabis, muitas vezes BHO, em altas temperaturas e inalando o vapor resultante, muitas vezes, a "pincelada" de óleo é vaporizada na extremidade de uma haste de vidro que foi aquecido com um maçarico ou usando um vaporizador ou cigarro eletrônico. A gíria 'dabs' parece ser usada, independentemente do tipo de concentrado (por exemplo, BHO) sendo usado ou o modo de inalação (por exemplo, através de um “dab rig” ou “vape canetas”). A determinação precisa das taxas de uso de cigarro eletrônico para cannabis é difícil de determinar devido à grande variação nos tipos de nomenclatura usado para esses dispositivos. Por exemplo, cigarros eletrônicos, canetas vaporizadoras, e vaporizadores eletrônicos (geralmente um vaporizador eletrônico portátil que não é em forma de cigarro tradicional) são todos os tipos de eletrônicos portáteis vaporizadores, enquanto "vaporizador eletrônico" pode significar e-vaporizador ou pode estar se referindo a um sistema não portátil de mesa. E-Cigarros podem ser usados como um termo geral para descrever qualquer dispositivo de vaporização portátil ou pode se referir especificamente a pequenos e-cigarros descartáveis que se assemelham muito aos cigarros tradicionais. Além disso, termos usados indistintamente com e-cigarros incluem vape-mod, boxmod, vaporizador pessoal, e especificamente para cannabis, use e-joint ou Vape joint. A dificuldade aqui é o cruzamento óbvio entre essas unidades com indivíduos que costumam usar seus cigarros eletrônicos geralmente usados para consumo de nicotina para mais drogas ilícitas, incluindo

Parecer USP - OS 03/2022 - PARTE II GGTAB (Iniciação) (2783475) SEI 25351.911221/2019-74 / pg. 4079

cannabis. Adicionando a essa complexidade está o novo uso da terminologia existente. Uma série de entrevistas semiestruturadas com jovens adultos revelaram um aumento na complexidade no uso de termos tão comuns como a palavra "fumar" com confusão sobre se a palavra fumar se refere a tabaco ou a cannabis [73].

A revisão de fóruns de usuários de drogas determinou que cerca de 15% dos indivíduos que vaporizaram cannabis também vaporizaram canabinóides sintéticos (SC). Em um estudo de pesquisa do mesmo grupo 7,8% dos usuários de dispositivos eletrônicos de vaporização admitiram a vaporização canabinóides sintéticos. Um Relatório Nacional do Sistema de Alerta Precoce de Atlanta afirmou que o uso de técnicas de vaporização envolvendo cigarros eletrônicos está se tornando um método popular de uso para administração de canabinóides sintéticos. A fabricação de SC em cartuchos líquidos para uso em cigarros eletrônicos também foi relatada. Essas soluções são coloquialmente referidas como ‘Buda azul’, ‘C-líquido’, ‘E-líquido à base de plantas’, e outros [75]. Em contraste, os canabinóides sintéticos mais não polares são geralmente pulverizados em ervas aromáticas e vaporizado usando uma cabeça de bobina de erva seca instalada em um ecigarette em vez de consumido como um E-líquido devido à baixa solubilidade. Também houve vários relatos de intoxicação por vaporização de canabinóides sintéticos. Em 2014, havia vários adolescentes tratado para intoxicação com canabinoide ‘Cloud 9.’ De acordo com a polícia relatos que os alunos estavam colocando gotas em suas línguas, misturando-o com doces ou refrigerantes e usando cigarros eletrônicos para vaporizar a droga. Há relatos de casos de pacientes recebendo tratamento para intoxicação devido à vaporização suspeita ou conhecida de canabinóides sintéticos [73].

A literatura indica que um número crescente de indivíduos está usando vaporização de drogas, como cigarros eletrônicos, como um novo método de administração para metanfetamina. Além disso, pesquisadores mostraram recentemente que a metanfetamina está presente em concentrações razoáveis em vapor de e-cigarros. Enquanto a literatura evidencia o uso de e-cigarros para a vaporização da metanfetamina é atualmente limitada, usuários de fóruns de drogas na Internet afirmaram ter usado cigarros eletrônicos, canetas

Parecer USP - OS 03/2022 - PARTE II GGTAB (Iniciação) (2783475) SEI 25351.911221/2019-74 / pg. 4080

vaporizadoras e / ou tampo de mesa unidades para vaporizar a metanfetamina[73].

Há evidências em fóruns de drogas na Internet de usuários que empregam técnicas de vaporização, como cigarros eletrônicos e vaporizadores de mesa, para “vape” de 3-4-Methylenedioxymethamphetamine (MDMA). Em vários casos, os usuários fizeram menção à garantia do medicamento que foi convertido na forma de base livre antes da vaporização. Uma pesquisa determinou que 11,7% da vaporização eletrônica dos usuários do DEF “vaped” MDMA [73].

Há evidências do uso de cigarro eletrônico de uma variedade de catinonas sintéticas (incluindo derivados não detalhados acima) em fóruns de drogas ilícitas, incluindo a percepção da importância do usuário da capacidade de consumir drogas furtivamente em público. Além disso, há evidência na literatura de que o 3,4-methylenedioxypyrovalerone (MDPV) foi administrado por vaporização e que os cigarros eletrônicos estão sendo usados para vaporizar drogas como metanfetamina e α-pyrrolidinopentiophenone (α-PVP), e como vaporização tem um início mais rápido de efeitos e uma duração de ação mais curta quando comparada à inalação nasal. Forneceu evidências adicionais do uso de dispositivos eletrônicos de vaporização para “vape” de catinonas sintéticas com uma pesquisa de conveniência sugerindo que 8,5% dos usuários de dispositivos eletrônicos de vaporização tinham mefedrona e 7,1% tinham α-PVP vaporizado[73].

Fóruns de drogas ilícitas sugerem que a cocaína em sua forma de base livre (crack cocaína) está sendo usada em dispositivos do tipo cigarro eletrônico com usuários afirmando que os e-líquidos contendo cocaína estão disponíveis para compra. Os dados da pesquisa revelaram que 10,9% dos usuários de dispositivos eletrônicos de vaporização vaporizaram cocaína em pó e 8,4% vaporizaram crack de cocaína. A maioria dos entrevistados a esta pesquisa usou cigarros eletrônicos como seu dispositivo de vaporização preferido (74,2%). O ponto de fusão do sal cloridrato da cocaína é 195 °C, no entanto, na temperatura de vaporização a cocaína se decompõe. A cocaína pode ser convertida de sal

Parecer USP - OS 03/2022 - PARTE II GGTAB (Iniciação) (2783475) SEI 25351.911221/2019-74 / pg. 4081

cloridrato para a forma de base livre que pode ser volatilizada em ~100 ° C, porém em temperaturas superiores a 200 °C a perda do grupo benzoíla através de uma reação de eliminação começa a ocorrer. Degradantes termolíticos, que podem ser gerados no processo de aquecimento à vaporização, para cocaína e metanfetamina incluem potenciais cancerígenos e produtos psicoativos de pirólise [73].

Os fóruns de drogas ilícitas sugerem que a forma de base livre da heroína está sendo usada em dispositivos eletrônicos pessoais, como cigarros eletrônicos. Uma pesquisa de conveniência descobriu que 7,1% das respostas de vaporização eletrônica de usuários de dispositivos que consumiam heroína. Também há evidências em fóruns de drogas ilícitas de outros opioides, incluindo oxicodona e morfina sendo usada em cigarros eletrônicos [73].

Um estudo de pesquisa descobriu que 7,3% dos usuários de dispositivos de vaporização eletrônicos tinham vaporizado fentanil (2,5% de todos os participantes da pesquisa). Na literatura, há relato de caso de um homem de 36 anos apresentar ao departamento de emergência com estado mental alterado após a vaporização combinada com o consumo oral de "ópio sintético" que após análise posterior foi descoberto conter acetilfentanil. Há também um relato de caso de intoxicação fatal com derivado de fentanil, 4-fluorobutirfentanil (4-FBF). Um jovem de 26 anos homem foi encontrado morto com um cigarro eletrônico próximo ao corpo, onde 4-FBF era identificado em ambas as amostras biológicas[73].

Uma amostra de resina enviada para teste por um pai preocupado foi encontrada em ser uma resina concentrada da flor de lótus azul (N. caerulea) por suspeita de uso em um dispositivo de "gotejamento" de cigarro eletrônico. A resina confiscada mostrou conter uma concentração muito alta de Nuciferina (4300ng/ml), um alcaloide associado à dopamina. A investigação subsequente levou à identificação de uma série de e-líquidos e resinas de flor de lótus azul à venda para uso em cigarros eletrônicos. Além de uma série de drogas ilícitas já discutidas, os entrevistados para pesquisa recente de usuários de cigarros

Parecer USP - OS 03/2022 - PARTE II GGTAB (Iniciação) (2783475) SEI 25351.911221/2019-74 / pg. 4082

eletrônicos também auto referiram uso de triptaminas (7,0%), NBOMe (2,5-dimetoxi-4- bromofenetilamina) (6,9%) e cetamina (6,7%) [73].

Os dados foram coletados de 1.463 adultos jovens (idade M = 22,2, DP = 3,2; 59,5% mulheres) matriculados em faculdades comunitárias no Havaí em dois pontos no tempo com seis meses de intervalo. Maior frequência de uso de cigarro eletrônico no início do estudo foi preditiva de problemas de uso de álcool (SE = 0,02, p < 0,01) e maconha (SE = 0,02, p < 0,01) no acompanhamento de seis meses, ajuste para tabagismo basal, uso problemático de álcool/maconha, busca de sensações e variáveis demográficas. Verificou-se que a etnia moderou significativamente a relação entre o uso inicial de cigarros eletrônicos e o uso problemático de maconha posteriormente, de modo que as etnias brancas e nativas havaianas e outras ilhas do Pacífico (NHPI) eram particularmente vulneráveis aos efeitos do uso de cigarros eletrônicos no uso problemático de maconha. NHPI são frequentemente combinados com asiáticos em pesquisas nacionais, o que ofusca os riscos mais elevados enfrentados por NHPI em comparação com grupos que são rotineiramente classificados como asiáticos (por exemplo, chineses, japoneses, filipinos). A pesquisa atual destaca a vulnerabilidade do NHPI em termos dos efeitos do uso de cigarros eletrônicos nos sintomas de abuso de maconha e álcool[90].

Os resultados mostram que 95,5% dos alunos já ouviram falar sobre cigarros eletrônicos. Destes, 43,7% já experimentaram cigarro eletrônico pelo menos uma vez na vida e 8,9% declararam ter usado cigarro no mês anterior (um em cada cinco alunos que experimentou pelo menos uma vez na vida). Metade dos estudantes havia fumado pelo menos uma vez na vida e um terço havia fumado no mês anterior. Oitenta e cinco por cento da amostra do estudo experimentou intoxicação alcoólica pelo menos uma vez na vida e 45% no mês anterior. O percentual dos que experimentaram drogas ilícitas foi de 34%, enquanto 9,5% o fizeram no mês anterior. Todos esses comportamentos foram significativamente maiores entre aqueles que experimentaram cigarros eletrônicos pelo menos uma vez na vida. Existe uma correlação positiva entre uso de cigarro eletrônico, tabagismo, experimentação de intoxicação alcoólica e uso de drogas ilícitas, sendo a associação mais forte entre uso de cigarro eletrônico e tabagismo, bem

Parecer USP - OS 03/2022 - PARTE II GGTAB (Iniciação) (2783475) SEI 25351.911221/2019-74 / pg. 4083

como entre experimentação de intoxicação aguda alcoólica e tabagismo. Além disso, todos os comportamentos de risco foram mais frequentes entre os estudantes do sexo masculino do que entre as alunas, enquanto o tabagismo foi mais frequente entre as idades mais jovens. Apenas 13% dos estudantes declararam não ter se envolvido em nenhum dos quatro comportamentos de risco à saúde (tabagismo, cigarro eletrônico, embriaguez, uso de drogas ilícitas) durante a vida, 26% se envolveram em apenas um comportamento (a maioria sendo frequente intoxicação alcoólica aguda), 14% se envolveram em dois comportamentos (mais frequentemente fumar e intoxicação aguda por álcool), 26% se envolveram em três comportamentos (mais frequentemente fumar, usar cigarro eletrônico e ficar bêbado) e 20 % estiveram envolvidos em todos os comportamentos. Entre os usuários de e-cigarros, quase todos já haviam se envolvido em outros comportamentos de risco também, cerca de metade deles havia se envolvido em todos os comportamentos de risco investigados e cerca de um terço havia se envolvido, além do uso de e-cigarro, em tabagismo e ficar alcoolizado[107].

Os dados eram de uma amostra nacionalmente representativa de alunos da Pesquisa Monitorando o Futuro em 2018 (N = 9.131). Este estudo examinou a prevalência de vaporização de maconha nos últimos 30 dias e (para um subconjunto com dados completos: n = 5.755) preditores de vaporização de maconha entre os entrevistados questionados sobre esse comportamento. Os testes qui-quadrado bivariados e a regressão logística multivariada estimaram a extensão em que vários fatores foram associados ao vaping de maconha. Esses fatores incluíam o uso atual de várias substâncias, comportamentos de risco relacionados à escola, atitudes e comportamentos de risco relacionados ao uso de substâncias e variáveis sociodemográficas selecionadas. A prevalência de vaping de maconha nos últimos 30 dias foi maior entre alunos do 10º ano, jovens do sexo masculino e aqueles na categoria “outra” raça/etnia. Os alunos que se envolveram no uso atual de álcool nos últimos 30 dias, uso de cigarro, consumo excessivo de álcool e uso não médico de medicamentos prescritos tiveram chances significativamente maiores de fumar maconha nos últimos 30 dias. O uso nos últimos 30 dias foi mais comum entre os alunos com menor risco percebido de uso de maconha, aqueles que alegaram que é fácil obter um

Parecer USP - OS 03/2022 - PARTE II GGTAB (Iniciação) (2783475) SEI 25351.911221/2019-74 / pg. 4084

vaporizador ou maconha, alunos com média de notas mais baixa e aqueles com evasão escolar recente. O vaping de maconha nos últimos 30 dias é predominante entre os estudantes dos EUA, e há associações robustas entre o uso e os comportamentos de risco relacionados à escola e a substâncias. Esses resultados sugerem que o surgimento de produtos vaping pode redefinir as populações em risco, o que deve ser considerado pelas políticas regulatórias ou programas de prevenção da maconha[109].

SÍNTESE DA EVIDÊNCIA

1. Os Dispositivos Eletrônicos para Fumar (DEF) podem ter relação com a iniciação ao tabagismo (uso de regular de produtos tradicionais derivados do tabaco)? Essa relação pode ser caracterizada e quantificada? Inalterado

Muitas questões carecem de respostas consistentes em relação a todos os aspectos que envolvem o uso de DEF, mas uma questão na qual não há dúvida na resposta: o mecanismo de causa e efeito está definido entre uso de DEF e iniciação ao tabagismo, respectivamente. A quantificação como sempre depende de variáveis demográficas, de regulação e de período medido, mas alguns exemplos podem ilustrar esse mecanismo estabelecido de causa e efeito:

- Entre os usuários de DEFs (n = 1324; N = 151 784), 67,6% (n = 852; N = 102 567) iniciaram o uso de tabaco combustível nas ondas 1-8 (2014-2018);
- Os usuários atuais de cigarros eletrônicos tinham 22 vezes a chance de já ter fumado cigarros convencionais na vida e 16 vezes a chance de fumar cigarros convencionais atualmente, em comparação com aqueles que não usam cigarros eletrônicos atualmente;
- Os participantes usando um dispositivo “mod” fumou 8,38 vezes (IC 95%: 4,87–14,4) o mesmo número de cigarros nos últimos 30 dias no acompanhamento (versus nunca usuários de cigarro eletrônico);
- A proporção que fumou o primeiro cigarro nos últimos 5 anos foi maior entre os que usaram e-cigarros do que entre os que não (36,8% vs. 10,6%);

Parecer USP - OS 03/2022 - PARTE II GGTAB (Iniciação) (2783475) SEI 25351.911221/2019-74 / pg. 4085

- Houve associações significativas entre o início do uso de tabaco por meio de cigarros eletrônicos e o uso atual de cigarros (AOR 2,7; 1,9–4,0, p <0,001), charutos (AOR 1,7; 1,2–2,4, p <0,01), tabaco sem fumaça (AOR 3,4 ; 2,2–5,4, p <0,001) e quaisquer produtos de tabaco (AOR 4,4; 3,5–5,6, p <0,001) em comparação com “nunca” usuários de tabaco;
- O tabagismo foi iniciado por 47,7% dos usuários de cigarros eletrônicos e 10,2% dos não usuários (P = 0,001);
- Qualidade da evidência: moderada.

2. Existem evidências de quais são os motivos da experimentação dos DEF? Inalterado

As evidências mais comumente envolvidas no uso de DEF são advindas de relatos geralmente coletados em “surveys”, incorporando variações que dependem das populações estudadas, mas que podem fornecer um perfil extrapolável para outros locais. Alguns exemplos de motivos são:

- Compartilhamento com outras pessoas;
- Os cigarros proporcionam melhor alívio do estresse;
- O apelo, a curiosidade e a dependência do cigarro;
- Produz efeitos reforçadores dos cigarros;
- Uso para diversão aumentou significativamente desde o início (35,7%), em acompanhamento de 6 e 12 meses (6 meses: 64,2%; 12 meses: n = 63,3%; p <0,001);
- O uso de cigarros eletrônicos para sabores (linha de base: 28,0%; 6 meses: 55,0%; 12 meses: 44,4%; p <0,001);
- Por motivos sociais não mudou significativamente ao longo do tempo (linha de base: 42,3%; 6 meses: 49,1%; 12 meses: 49,1%; p = 0,368);
- No início do estudo, 23,8% relataram usar cigarros eletrônicos como um substituto para cigarros e / ou cannabis;
- Experimentação” foi o motivo mais relatado para o uso de e-cigarro entre os usuários de e-cigarro que não relataram uso de substâncias ilícitas (31,6%), seguido por “uso de amigos” (20,8%) e “mais seguro que cigarros” (18,3%);

Parecer USP - OS 03/2022 - PARTE II GGTAB (Iniciação) (2783475) SEI 25351.911221/2019-74 / pg. 4086

- Entre os usuários de cigarros eletrônicos que relataram uso para drogas ou substâncias ilícitas, o motivo mais relatado para o uso de cigarros eletrônicos foi “mais seguro que cigarros” (21,7%), seguido por “experimentação” (18,9%) e “uso de amigos” (17,0%);
- Qualidade da evidência: moderada.

3. O uso duplo (uso de DEF e de produtos de tabaco tradicionais) é observado? Com qual frequência? Inalterado

Lembrando sempre que o tamanho das frequências observado depende naturalmente das populações estudadas, pode-se afirmar que apesar do uso duplo ser frequente entre os usuários de DEF, este também é suscetível às variáveis loco regionais dependentes. A grande maioria dos usuários duplos eram fumantes predominantes (69,6%, IC 95%: 67,8%, 71,4%). O uso duplo leve foi o segundo comportamento de uso duplo mais prevalente (14,6%, IC 95%: 13,3%, 15,8%), seguido pelo uso duplo pesado (9,9%, IC 95%: 8,7%, 11,1%) e predominante vaporização (5,9%, IC 95%: 4,9%, 6,9%). Mais especificamente, o uso duplo leve foi ligeiramente mais comum entre os adultos jovens (22,8%) e o tabagismo predominante foi um pouco menos comum (62,6%). Em contraste, o uso duplo pesado foi mais comum (13,3%) e o uso duplo leve (7,3%) foi menos comum entre adultos mais velhos. Uma porcentagem maior de homens eram usuários duplos pesados (11,3%) do que mulheres (8,5%), enquanto uma porcentagem maior de mulheres (71,4%) eram fumantes predominantes do que os homens (67,9%). Entre os adultos de origens étnicas não brancas, o uso duplo leve (23,3%) foi mais comum, enquanto o uso duplo pesado (5,9%) foi menos comum. Além disso, o uso duplo leve (25,9%) foi mais comum entre adultos com curso superior, enquanto o tabagismo predominante (59,0%) foi menos comum. Qualidade da evidência: baixa.

4. Na hipótese de se observar o uso duplo, qual foi o primeiro produto a ser utilizado: DEF ou cigarros/outros produtos de tabaco tradicionais? Inalterado

Houve aumento de 655% na prevalência de duplo usuário entre dois pontos longitudinais de medida (W1 e W3). A análise multivariada indicou que mais

Parecer USP - OS 03/2022 - PARTE II GGTAB (Iniciação) (2783475) SEI 25351.911221/2019-74 / pg. 4087

produtos já usados estava associado ao cigarro ser o primeiro produto usado (vs. charutos; e-cigarros; narguilé; e maconha; p <0,001), além de ser mais velho (p = 0,012), masculino (p <0,001) e branco (vs. negro; ou asiático; p <0,05) e uso de maconha pelos pais (p = 0,006). O uso de cigarro eletrônico nos últimos 30 dias (5,4%) não foi significativamente associado ao primeiro produto usado pelos usuários duais. A maioria dos usuários duplos continuou fumando, com 25,5% dos usuários duplos relatando uso duplo na onda 2 (fidelização). Entre os participantes que continuaram fumando no ano 1, os usuários duplos no ano 1 passaram de fumar uma média de 13,14 (DP = 7,61) cigarros por dia no início para 11,66 (DP = 9,38) cigarros por dia no ano 1, aumentando a frequência de uso de DEF. Entre os usuários duais da linha de base, a continuação do tabagismo no ano 1 foi prevista pelas seguintes medidas da linha de base (junto com as porcentagens daqueles que continuaram fumando): fumar dentro de 30 minutos após acordar (96,4%) vs. aqueles que começaram a fumar no final do dia (85,1%; p = 0,004); não ter planos de parar de fumar no próximo ano (96,5%) vs. ter planos de parar (91,7%; p = 0,02); menor motivação para parar de fumar (3,61 [1,68] vs. 4,87 [1,41]; p = 0,01); fumar um maior número de cigarros por dia (12,99 [7,47] vs. 6,53 [3,29]; p = 0,001); e maior auto avaliação do vício em cigarros (75,68 [22,96] vs. 60,73 [23,88] ; p = 0,02). A qualidade da evidência disponível é moderada.

5. O uso de DEF pode ser fator de risco para o uso de outras drogas (efeito porta de entrada)? Em caso positivo qual seria o risco? Inalterado

Alguns aspectos específicos podem ser extraídos do conteúdo deste documento para ilustrar que o uso de DEF é porta de entrada para o uso de outras drogas:

Qualquer uso de tabaco nos últimos 30 dias previu de forma bastante consistente o uso subsequente de maconha no seguimento. A cannabis foi relatada como uma droga primária ou secundária para entrada no tratamento por 12,7% dos participantes, enquanto 23,4% relataram o uso de cannabis / THC em cigarros eletrônicos / canetas “vape”. As taxas de tabagismo atual e de já ter usado cigarros eletrônicos e produtos do tabaco HNB também foram maiores em participantes que eram usuários de drogas, seguidos por aqueles que já haviam usado drogas. Além disso, os maiores ORs de já ter usado cigarros eletrônicos

Parecer USP - OS 03/2022 - PARTE II GGTAB (Iniciação) (2783475) SEI 25351.911221/2019-74 / pg. 4088

foram 4,03 (IC 95%: 2,34-6,94), 3,97 (IC 95%: 2,27-6,96) e 2,11 (IC 95%: 1,78-2,50), e o ORs mais elevados de já ter usado produtos de tabaco HNB foram 5,74 (IC 95%: CI: 3,60–9,17), 3,11 (IC 95%: 1,94–4,98) e 1,85 (IC 95%: 1,50–2,28), para participantes que experimentaram 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 bebia, e a probabilidade de alguma vez ter usado cigarros eletrônicos e produtos de tabaco HNB aumentou com a frequência de intoxicação por álcool. Tomando os participantes que nunca usaram drogas como grupo de referência, os maiores AORs para os participantes que eram usuários de drogas atuais 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 haviam usado cigarros eletrônicos (P <0,001) e 12,17 (IC 95%: 6,02–24,59) e 4,92 (IC 95%: 3,31–7,29) para aqueles que já haviam usado produtos de tabaco HNB (P <0,001), respectivamente. A prevalência do uso de maconha ao longo da vida aumentou significativamente em função da menor idade no início do uso do cigarro eletrônico. Aproximadamente 85,7% daqueles que iniciaram o uso de cigarros eletrônicos relataram qualquer uso de maconha, em comparação com 26,9% dos entrevistados que nunca usaram cigarros eletrônicos. Associações semelhantes foram encontradas para a prevalência de uso de álcool, uso de outras drogas ilícitas e uso de medicamentos de prescrição não médica em função da idade de início do uso do cigarro eletrônico. Por exemplo, as chances de qualquer uso de maconha entre usuários de cigarro eletrônico de início precoce eram quase quatro vezes maiores do que as chances para aqueles indivíduos que relataram início de cigarro eletrônico mais tarde (AOR = 3,9, IC 95% = 1,2 a 12,7). Usuários de cigarros eletrônicos que também relataram uso de cocaína, LSD ou outros alucinógenos durante a vida tinham maior probabilidade de iniciar cada uma dessas substâncias após os cigarros eletrônicos. Jovens adultos que usaram cigarros eletrônicos no ano passado relataram uma prevalência mais alta de todos os tipos de substâncias examinadas (álcool, maconha, cocaína, anfetaminas, inalantes, alucinógenos, ecstasy, sem receita, medicamentos de prescrição), em relação àqueles que não usava e-cigarros. Entre os usuários adultos e jovens de e-narguilé e de cigarros eletrônicos, o álcool e a maconha foram as substâncias mais comuns usadas, com uma prevalência ligeiramente maior de uso apenas entre usuários de e-

Parecer USP - OS 03/2022 - PARTE II GGTAB (Iniciação) (2783475) SEI 25351.911221/2019-74 / pg. 4089

narguilé. Em comparação com usuários de cigarros eletrônicos, os usuários de narguilé também relataram maior uso de outras substâncias, incluindo Ritalina / Adderall (somente adultos) e analgésicos / sedativos (jovens). A qualidade da evidência disponível é moderada.

6. Na hipótese do uso de DEF poder ter efeito porta de entrada para o uso de outras drogas, qual a droga mais utilizada? Inalterado

Sem dúvida a maconha é a droga mais utilizada devido ao efeito porta de entrada causado pelo uso de DEF. Qualidade da evidência: moderada. Alguns aspectos gerais ilustrando essa relação causa e efeito entre DEF e uso de maconha podem ser extraídos do documento principal desta avaliação (OS 06/2020 GGTAB):

Os usuários “sempre” de cigarro eletrônico tiveram uma chance maior de relatar o uso incidente de maconha (OR: 2,28, IC95%: 1,69–3,07), uso de Ritalina / Adderall não prescrito (OR 2,20, IC95%: 1,33–3,64), maconha em produtos eletrônicos de nicotina (OR 1,76, IC95%: 1,23–2,51) e uso de poli substância (OR 2,09, IC95%: 1,43–3,05) em comparação com “nunca” usuários de e-cigarros. Usuários duplos tiveram um risco maior de uso de maconha (OR = 12,24, IC 95% = 3,57, 41,91) e menor chance de perceber o uso de maconha como arriscado (OR = 0,05, IC 95% = 0,01, 0,56) do que não usuários. O uso de cigarro eletrônico na linha de base foi associado à iniciação posterior do uso de maconha entre não usuários de maconha (OR = 2,08, p <0,05) e reinício entre usuários anteriores de maconha (OR = 1,37, p <0,05). O início precoce do tabagismo foi associado à iniciação da maconha (OR = 1,60, p <0,05), enquanto o início precoce do uso de álcool foi associado à persistência do uso de maconha (OR = 1,41, p <0,01). Em comparação com os usuários de maconha, “nunca” os usuários de maconha tendem a ser mais jovens e menos propensos a relatar o uso de cigarros, e-cigarros e outras substâncias. A associação entre o uso de cigarro eletrônico e o uso de maconha (P12M) foi significativa entre adolescentes mais jovens de 12 a 14 anos (29,2% vs. 5,5%; OR = 2,7; IC: 1,7–4,3) e adolescentes mais velhos de 15 a 17 anos (25,3% vs. 10,6%; OR = 1,6; IC: 1,2–2,3). Além disso, a associação entre o uso de cigarro eletrônico na linha de base e o subsequente uso pesado de maconha foi significativa entre adolescentes

Parecer USP - OS 03/2022 - PARTE II GGTAB (Iniciação) (2783475) SEI 25351.911221/2019-74 / pg. 4090

jovens (12,0% vs. 1,9%; aOR = 2,5; IC: 1,2–5,3), mas não foi significativa entre adolescentes mais velhos.

7. Outras drogas poderiam ser usadas por meio dos DEF? Quais? Inalterado

Além de usar dispositivos de vaporização, como cigarros eletrônicos, para vaporizar E-líquidos e material vegetal de cannabis, os dispositivos também são empregados para consumir concentrados de Cannabis de alta potência. Os concentrados, obtidos da extração do solvente da planta, contêm conteúdo de Δ-9-THC significativamente maior (~80% c.f. ~10%), e pode ser facilmente vaporizado. A revisão de fóruns de usuários de drogas determinou que cerca de 15% dos indivíduos que vaporizaram cannabis também vaporizaram canabinóides sintéticos (SC). Um número crescente de indivíduos está usando vaporização de drogas, como cigarros eletrônicos, como um novo método de administração para metanfetamina. Há evidências de usuários que empregam técnicas de vaporização, como cigarros eletrônicos e vaporizadores de mesa, para “vape” de 3-4-Methylenedioxymethamphetamine (MDMA). Há evidência na literatura de que o 3,4-methylenedioxypyrovalerone (MDPV) foi administrado por vaporização e que os cigarros eletrônicos estão sendo usados para vaporizar drogas como metanfetamina e α-pyrrolidinopentiophenone (α-PVP). A cocaína em sua forma de base livre (crack cocaína) está sendo usada em dispositivos do tipo cigarro eletrônico com usuários afirmando que os e-líquidos contendo cocaína estão disponíveis para compra. A forma de base livre da heroína está sendo usada em dispositivos eletrônicos pessoais, como cigarros eletrônicos. Uma pesquisa de conveniência descobriu que 7,1% das respostas de vaporização eletrônica de usuários de dispositivos consumiam heroína. Também há evidências de outros opioides, incluindo oxicodona e morfina sendo usada em cigarros eletrônicos. Um estudo descobriu que 7,3% dos usuários de dispositivos de vaporização eletrônicos tinham vaporizado fentanil (2,5% de todos os participantes da pesquisa). Qualidade da evidência: muito baixa.

Parecer USP - OS 03/2022 - PARTE II GGTAB (Iniciação) (2783475) SEI 25351.911221/2019-74 / pg. 4091

REFERÊNCIAS

1. Azagba S, Shan L, Latham K. Adolescent Dual Use Classification and Its Association With Nicotine Dependence and Quit Intentions. J Adolesc Health 2019; 65 (2):195-201. doi: 10.1016/j.jadohealth.2019.04.009. Epub 2019 Jun 14. PMID: 31208926.

2. Glover LM, Ma JZ, Kesh A, Tompkins LK, Hart JL, Mattingly DT, et al. The social patterning of electronic nicotine delivery system use among US adults. Prev Med. 2018 Nov; 116:27-31. doi: 10.1016/j.ypmed.2018.08.038. Epub 2018 Aug 29. PMID: 30171967.

3. U.S. Food & Drug Administration (FDA). Disponível em URL: https://www.fda.gov.

4. Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Disponível em URL: https://www.cdc.gov.

5. World Health Organization (WHO). Disponível em URL: https://www.who.int.

6. European Medicine Agency (EMEA). Disponível em URL: https://www.ema.europa.eu/en.

7. Public Health Agency of Canada (Canada.ca). Disponível em URL: https://www.canada.ca/en/public-health.html.

8. Australian Government Departament of Health. Disponível em URL: https://www.health.gov.au.

9. Public Health England. Disponível em URL: https://www.gov.uk/government/organisations/public-health-england.

10. National Health System (NHS) UK. Disponível em URL: https://www.nhs.uk.

Parecer USP - OS 03/2022 - PARTE II GGTAB (Iniciação) (2783475) SEI 25351.911221/2019-74 / pg. 4092

11. AMSTAR tool. Disponível em URL: https://amstar.ca/Amstar-2.php.

12. Risk of bias tools. Disponível em URL: https://www.riskofbias.info.

13. Joanna Briggs critical appraisal tools. Disponível em URL: https://joannabriggs.org/critical-appraisal-tools.

14. GRADEpro GDT: GRADEpro Guideline Development Tool [Software]. McMaster University, 2020 (developed by Evidence Prime, Inc.). Available from gradepro.org.

15. Gueorguieva R, Buta E, Simon P, Krishnan-Sarin S, O'Malley SS. Data Visualization Tools of Tobacco Product Use Patterns, Transitions and Sex Differences in the PATH Youth Data. Nicotine Tob Res. 2020 Oct 8;22(10):1901-1908. doi: 10.1093/ntr/ntaa056. PMID: 32219313.

16. Melka A, Chojenta C, Holliday E, Loxton D. E-cigarette use and cigarette smoking initiation among Australian women who have never smoked. Drug Alcohol Rev. 2020 Aug 4. doi: 10.1111/dar.13131. Epub ahead of print. PMID: 32750198.

17. Azagba S, Qeadan F, Shan L, Latham K, Wolfson M. E-Cigarette Use and Transition in Adult Smoking Frequency: A Longitudinal Study. Am J Prev Med. 2020 Sep;59(3):367-376. doi: 10.1016/j.amepre.2020.02.024. Epub 2020 Jul 16. PMID: 32684358.

18. Sumbe A, Clendennen SL, Opara SC, Jackson CD, Chen B, Wilkinson AV, et al. Ends Device Type and Initiation of Combustible Tobacco Products among Adolescents. Nicotine Tob Res. 2020 Jun 29:ntaa115. doi: 10.1093/ntr/ntaa115. Epub ahead of print. PMID: 32598453.

19. Kim S, Selya AS. The Relationship Between Electronic Cigarette Use and Conventional Cigarette Smoking Is Largely Attributable to Shared Risk Factors. Nicotine Tob Res. 2020 Jun 12;22(7):1123-1130. doi: 10.1093/ntr/ntz157. PMID:

Parecer USP - OS 03/2022 - PARTE II GGTAB (Iniciação) (2783475) SEI 25351.911221/2019-74 / pg. 4093

31680169.

20. Friedman AS, Xu S. Associations of Flavored e-Cigarette Uptake With Smoking Initiation and Cessation. JAMA Netw Open. 2020 Jun 1;3(6):e203826. doi: 10.1001/jamanetworkopen.2020.3826. PMID: 32501490.

21. Barrington-Trimis JL, Yang Z, Schiff S, Unger J, Cruz TB, Urman R, et al. E-cigarette Product Characteristics and Subsequent Frequency of Cigarette Smoking. Pediatrics. 2020 May;145(5): e20191652. doi: 10.1542/peds.2019-1652. Epub 2020 Apr 6. PMID: 32253264.

22. Odani S, Armour BS, King BA, Agaku IT. E-Cigarette Use and Subsequent Cigarette Initiation and Sustained Use Among Youth, U.S., 2015-2017. J Adolesc Health. 2020 Jan;66(1):34-38. doi: 10.1016/j.jadohealth.2019.08.021. Epub 2019 Nov 2. PMID: 31685373.

23. Aleyan S, Gohari MR, Cole AG, Leatherdale ST. Exploring the Bi-Directional Association between Tobacco and E-Cigarette Use among Youth in Canada. Int J Environ Res Public Health. 2019 Nov 1;16 (21):4256. doi: 10.3390/ijerph16214256. PMID: 31683972.

24. Villanti AC, Johnson AL, Glasser AM, Rose SW, Ambrose BK, Conway KP, et al. Association of Flavored Tobacco Use With Tobacco Initiation and Subsequent Use Among US Youth and Adults, 2013-2015. JAMA Netw Open. 2019 Oct 2;2(10):e1913804. doi: 10.1001/jamanetworkopen.2019.13804. PMID: 31642927.

25. McMillen R, Klein JD, Wilson K, Winickoff JP, Tanski S. E-Cigarette Use and Future Cigarette Initiation Among Never Smokers and Relapse Among Former Smokers in the PATH Study. Public Health Rep. 2019 Sep/Oct;134(5):528-536. doi: 10.1177/0033354919864369. Epub 2019 Aug 16. PMID: 31419184.

Parecer USP - OS 03/2022 - PARTE II GGTAB (Iniciação) (2783475) SEI 25351.911221/2019-74 / pg. 4094

26. Kinnunen JM, Ollila H, Minkkinen J, Lindfors PL, Timberlake DS, Rimpelä AH. Nicotine matters in predicting subsequent smoking after e-cigarette experimentation: A longitudinal study among Finnish adolescents. Drug Alcohol Depend. 2019 Aug 1; 201:182-187. doi: 10.1016/j.drugalcdep.2019.04.019. Epub 2019 Jun 19. PMID: 31238240.

27. Dai H, Leventhal AM. Association of electronic cigarette vaping and subsequent smoking relapse among former smokers. Drug Alcohol Depend. 2019 Jun 1; 199:10-17. doi: 10.1016/j.drugalcdep.2019.01.043. Epub 2019 Mar 15. PMID: 30978519.

28. Auf R, Trepka MJ, Selim M, Ben Taleb Z, De La Rosa M, Bastida E, et al. E-cigarette use is associated with other tobacco use among US adolescents. Int J Public Health. 2019 Jan;64(1):125-134. doi: 10.1007/s00038-018-1166-7. Epub 2018 Nov 9. PMID: 30413840.

29. Barrington-Trimis JL, Kong G, Leventhal AM, Liu F, Mayer M, Cruz TB, et al. E-cigarette Use and Subsequent Smoking Frequency Among Adolescents. Pediatrics. 2018 Dec;142(6):e20180486. doi: 10.1542/peds.2018-0486. Epub 2018 Nov 5. PMID: 30397165.

30. East K, Hitchman SC, Bakolis I, Williams S, Cheeseman H, Arnott D, et al. The Association Between Smoking and Electronic Cigarette Use in a Cohort of Young People. J Adolesc Health. 2018 May;62(5):539-547. doi: v10.1016/j.jadohealth.2017.11.301. Epub 2018 Mar 2. PMID: 29499983.

31. Treur JL, Rozema AD, Mathijssen JJP, van Oers H, Vink JM. E-cigarette and waterpipe use in two adolescent cohorts: cross-sectional and longitudinal associations with conventional cigarette smoking. Eur J Epidemiol. 2018 Mar;33(3):323-334. doi: 10.1007/s10654-017-0345-9. Epub 2017 Dec 19. PMID: 29260431.

32. Primack BA, Shensa A, Sidani JE, Hoffman BL, Soneji S, Sargent JD, et al. Initiation of Traditional Cigarette Smoking after Electronic Cigarette Use Among

Parecer USP - OS 03/2022 - PARTE II GGTAB (Iniciação) (2783475) SEI 25351.911221/2019-74 / pg. 4095

Tobacco-Naïve US Young Adults. Am J Med. 2018 Apr;131(4): 443.e1-443.e9. doi: 10.1016/j.amjmed.2017.11.005. Epub 2017 Dec 11. PMID: 29242110.

33. Loukas A, Marti CN, Cooper M, Pasch KE, Perry CL. Exclusive e-cigarette use predicts cigarette initiation among college students. Addict Behav. 2018 Jan; 76:343-347. doi: 10.1016/j.addbeh.2017.08.023. Epub 2017 Aug 31. PMID: 28892771.

34. Conner M, Grogan S, Simms-Ellis R, Flett K, Sykes-Muskett B, Cowap L, et al. Do electronic cigarettes increase cigarette smoking in UK adolescents? Evidence from a 12-month prospective study. Tob Control. 2017 Aug 17;27(4):365–72. doi: 10.1136/tobaccocontrol-2016-053539. Epub ahead of print. PMID: 28818839.

35. Martínez Ú, Martínez-Loredo V, Simmons VN, Meltzer LR, Drobes DJ, Brandon KO, et al. How Does Smoking and Nicotine Dependence Change After Onset of Vaping? A Retrospective Analysis of Dual Users. Nicotine Tob Res. 2020 Apr 21;22(5):764-770. doi: 10.1093/ntr/ntz043. Erratum in: Nicotine Tob Res. 2020 Apr 21;22(5):864. PMID: 30883640.

36. Shahab L, Beard E, Brown J. Association of initial e-cigarette and other tobacco product use with subsequent cigarette smoking in adolescents: a cross-sectional, matched control study. Tob Control. 2020 Mar 17:tobaccocontrol-2019-055283. doi: 10.1136/tobaccocontrol-2019-055283. Epub ahead of print. PMID: 32184339.

37. Hiler M, Spindle TR, Dick D, Eissenberg T, Breland A, Soule E. Reasons for Transition From Electronic Cigarette Use to Cigarette Smoking Among Young Adult College Students. J Adolesc Health. 2020 Jan;66(1):56-63. doi: 10.1016/j.jadohealth.2019.09.003. Epub 2019 Nov 5. PMID: 31699605.

38. Mehra VM, Keethakumar A, Bohr YM, Abdullah P, Tamim H. The association between alcohol, marijuana, illegal drug use and current use of E-cigarette among youth and young adults in Canada: results from Canadian Tobacco,

Parecer USP - OS 03/2022 - PARTE II GGTAB (Iniciação) (2783475) SEI 25351.911221/2019-74 / pg. 4096

Alcohol and Drugs Survey 2017. BMC Public Health. 2019 Sep 2;19(1):1208. doi: 10.1186/s12889-019-7546-y. PMID: 31477067.

39. Jongenelis MI, Jardine E, Kameron C, Rudaizky D, Pettigrew S. E-cigarette use is associated with susceptibility to tobacco use among Australian young adults. Int J Drug Policy. 2019 Dec; 74:266-273. doi: 10.1016/j.drugpo.2019.06.017. Epub 2019 Jun 27. PMID: 31257041.

40. Vogel EA, Prochaska JJ, Ramo DE, Andres J, Rubinstein ML. Adolescents' E-Cigarette Use: Increases in Frequency, Dependence, and Nicotine Exposure Over 12 Months. J Adolesc Health. 2019 Jun;64(6):770-775. doi: 10.1016/j.jadohealth.2019.02.019. PMID: 31122507.

41. Grant JE, Lust K, Fridberg DJ, King AC, Chamberlain SR. E-cigarette use (vaping) is associated with illicit drug use, mental health problems, and impulsivity in university students. Ann Clin Psychiatry. 2019 Feb;31(1):27-35. PMID: 30699215.

42. Coleman B, Rostron B, Johnson SE, Persoskie A, Pearson J, Stanton C, et al. Transitions in electronic cigarette use among adults in the Population Assessment of Tobacco and Health (PATH) Study, Waves 1 and 2 (2013-2015). Tob Control. 2019 Jan;28(1):50-59. doi: 10.1136/tobaccocontrol-2017-054174. Epub 2018 Apr 25. PMID: 29695458.

43. Kenne DR, Fischbein RL, Tan AS, Banks M. The Use of Substances Other Than Nicotine in Electronic Cigarettes Among College Students. Subst Abuse. 2017 Sep 25;11:1178221817733736. doi: 10.1177/1178221817733736. PMID: 28979131.

44. Best C, Haseen F, Currie D, Ozakinci G, MacKintosh AM, Stead M, et al. Relationship between trying an electronic cigarette and subsequent cigarette experimentation in Scottish adolescents: a cohort study. Tob Control. 2017 Jul 22;27(4):373–8. doi: 10.1136/tobaccocontrol-2017-053691. Epub ahead of print. PMID: 28735273.

Parecer USP - OS 03/2022 - PARTE II GGTAB (Iniciação) (2783475) SEI 25351.911221/2019-74 / pg. 4097

45. Wei L, Muhammad-Kah RS, Hannel T, Pithawalla YB, Gogova M, Chow S, et al. The impact of cigarette and e-cigarette use history on transition patterns: a longitudinal analysis of the population assessment of tobacco and health (PATH) study, 2013-2015. Harm Reduct J. 2020 Jun 29;17(1):45. doi: 10.1186/s12954-020-00386-z. PMID: 32600439.

46. Baig SA, Giovenco DP. Behavioral heterogeneity among cigarette and e-cigarette dual-users and associations with future tobacco use: Findings from the Population Assessment of Tobacco and Health Study. Addict Behav. 2020 May;104:106263. doi: 10.1016/j.addbeh.2019.106263. Epub 2020 Jan 8. PMID: 32028096.

47. Staff J, Maggs JL, Seto C, Dillavou J, Vuolo M. Electronic and Combustible Cigarette Use in Adolescence: Links With Adjustment, Delinquency, and Other Substance Use. J Adolesc Health. 2020 Jan;66(1):39-47. doi: 10.1016/j.jadohealth.2019.08.030. Epub 2019 Nov 8. PMID: 31711837.

48. Aleyan S, Hitchman SC, Ferro MA, Leatherdale ST. Trends and predictors of exclusive e-cigarette use, exclusive smoking and dual use among youth in Canada. Addict Behav. 2020 Oct; 109:106481. doi: 10.1016/j.addbeh.2020.106481. Epub 2020 May 21. PMID: 32505981.

49. Park AJ, Vu M, Haardörfer R, Windle M, Berg CJ. Initial use of tobacco or marijuana and later use profiles in young adults. Tob Prev Cessat. 2020 Mar 5; 6:16. doi: 10.18332/tpc/117070. PMID: 32548353.

50. Miller CR, Smith DM, Goniewicz ML. Changes in Nicotine Product Use among Dual Users of Tobacco and Electronic Cigarettes: Findings from the Population Assessment of Tobacco and Health (PATH) Study, 2013-2015. Subst Use Misuse. 2020;55(6):909-913. doi: 10.1080/10826084.2019.1710211. Epub 2020 Jan 17. PMID: 31951489.

Parecer USP - OS 03/2022 - PARTE II GGTAB (Iniciação) (2783475) SEI 25351.911221/2019-74 / pg. 4098

51. Piper ME, Baker TB, Benowitz NL, Jorenby DE. Changes in Use Patterns Over 1 Year Among Smokers and Dual Users of Combustible and Electronic Cigarettes. Nicotine Tob Res. 2020 Apr 21;22(5):672-680. doi: 10.1093/ntr/ntz065. PMID: 31058284.

52. Rogers SM, Loukas A, Harrell MB, Chen B, Springer A, Perry CL. Multidirectional Pathways of Tobacco and Marijuana Use, Including Comorbid Use, Among Young Adults (Aged 18-25 Years) in Texas: A Six-Wave Cross-Lagged Model. J Adolesc Health. 2020 Jul 3:S1054-139X(20)30281-0. doi: 10.1016/j.jadohealth.2020.05.028. Epub ahead of print. PMID: 32631731.

53. Campbell BK, Le T, Kapiteni K, Gubner NR, Guydish J. Correlates of lifetime blunt/spliff use among cigarette smokers in substance use disorders treatment. J Subst Abuse Treat. 2020 Sep; 116:108064. doi: 10.1016/j.jsat.2020.108064. Epub 2020 Jun 26. PMID: 32741500.

54. Cho J, Goldenson NI, Kirkpatrick MG, Barrington-Trimis JL, Pang RD, Leventhal AM. Developmental patterns of tobacco product and cannabis use initiation in high school. Addiction. 2020 Jun 13. doi: 10.1111/add.15161. Epub ahead of print. PMID: 32533801.

55. 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.

56. Nicksic NE, Barnes AJ. Is susceptibility to E-cigarettes among youth associated with tobacco and other substance use behaviors one year later? Results from the PATH study. Prev Med. 2019 Apr;121:109-114. doi: 10.1016/j.ypmed.2019.02.006. Epub 2019 Feb 16. PMID: 30776386.

57. McCabe SE, West BT, McCabe VV. Associations Between Early Onset of E-cigarette Use and Cigarette Smoking and Other Substance Use Among US

Parecer USP - OS 03/2022 - PARTE II GGTAB (Iniciação) (2783475) SEI 25351.911221/2019-74 / pg. 4099

Adolescents: A National Study. Nicotine Tob Res. 2018 Jul 9;20(8):923-930. doi: 10.1093/ntr/ntx231. PMID: 29986103.

58. Berg CJ, Haardörfer R, Wagener TL, Kegler MC, Windle M. Correlates of Allowing Alternative Tobacco Product or Marijuana Use in the Homes of Young Adults. Pediatrics. 2018 Jan;141(Suppl 1): S10-S20. doi: 10.1542/peds.2017-1026E. PMID: 29292302.

59. Temple JR, Shorey RC, Lu Y, Torres E, Stuart GL, Le VD. E-cigarette use of young adults motivations and associations with combustible cigarette alcohol, marijuana, and other illicit drugs. Am J Addict. 2017 Jun;26(4):343-348. doi: 10.1111/ajad.12530. Epub 2017 Mar 31. PMID: 28370717.

60. Rezk-Hanna M, Toyama J, Ikharo E, Brecht ML, Benowitz NL. E-Hookah Versus E-Cigarettes: Findings From Wave 2 of the PATH Study (2014-2015). Am J Prev Med. 2019 Nov;57(5):e163-e173. doi: 10.1016/j.amepre.2019.05.007. Epub 2019 Sep 27. PMID: 31564602.

61. McCabe SE, Veliz P, McCabe VV, Boyd CJ. Initiation Sequence of E-Cigarette and Cigarette Smoking among US Adolescents: A National Study. Am J Addict. 2019 Jul;28(4):285-294. doi: 10.1111/ajad.12886. Epub 2019 Apr 16. PMID: 30993786.

62. Mayer ME, Kong G, Barrington-Trimis JL, McConnell R, Leventhal AM, Krishnan-Sarin S. Blunt and Non-Blunt Cannabis Use and Risk of Subsequent Combustible Tobacco Product Use Among Adolescents. Nicotine Tob Res. 2020 Jul16;22(8):1409-1413. doi: 10.1093/ntr/ntz225. PMID: 31811296.

63. Bentivegna K, Atuegwu NC, Oncken C, DiFranza JR, Mortensen EM. Electronic Cigarettes Associated With Incident and Polysubstance Use Among Youth. J Adolesc Health. 2020 Jul 5:S1054-139X(20)30278-0. doi: 10.1016/j.jadohealth.2020.05.026. Epub ahead of print. PMID: 32641242.

Parecer USP - OS 03/2022 - PARTE II GGTAB (Iniciação) (2783475) SEI 25351.911221/2019-74 / pg. 4100

64. Evans-Polce RJ, Veliz PT, Boyd CJ, McCabe SE. E-Cigarette and Cigarette Use Among U.S. Adolescents: Longitudinal Associations With Marijuana Use and Perceptions. Am J Prev Med. 2020 Jun;58(6):854-857. doi: 10.1016/j.amepre.2020.01.013. Epub 2020 Mar 20. PMID: 32201183.

65. Wong SW, Lohrmann DK, Middlestadt SE, Lin HC. Is E-cigarette use a gateway to marijuana use? Longitudinal examinations of initiation, reinitiation, and persistence of e-cigarette and marijuana use. Drug Alcohol Depend. 2020 Mar 1; 208:107868. doi: 10.1016/j.drugalcdep.2020.107868. Epub 2020 Jan 15. PMID: 31981994.

66. Ksinan AJ, Spindle TR, Thomas NS, Eissenberg T; Spit for Science Working group, Dick DM. E-cigarette use is prospectively associated with initiation of cannabis among college students. Addict Behav. 2020 Jul; 106:106312. doi: 10.1016/j.addbeh.2020.106312. Epub 2020 Jan 11. PMID: 32120197.

67. Kowitt SD, Osman A, Meernik C, Zarkin GA, Ranney LM, Martin J, et al. Vaping cannabis among adolescents: prevalence and associations with tobacco use from a cross-sectional study in the USA. BMJ Open. 2019 Jun 13;9(6):e028535. doi: 10.1136/bmjopen-2018-028535. PMID: 31196904.

68. Dai H, Catley D, Richter KP, Goggin K, Ellerbeck EF. Electronic Cigarettes and Future Marijuana Use: A Longitudinal Study. Pediatrics. 2018 May;141(5):e20173787. doi: 10.1542/peds.2017-3787. PMID: 29686146.

69. Fataar F, Hammond D. The Prevalence of Vaping and Smoking as Modes of Delivery for Nicotine and Cannabis among Youth in Canada, England and the United States. Int J Environ Res Public Health. 2019 Oct 25;16(21):4111. doi: 10.3390/ijerph16214111. PMID: 31731420.

70. Baldassarri SR, Camenga DR, Fiellin DA, Friedman AS. Marijuana Vaping in U.S. Adults: Evidence From the Behavioral Risk Factor Surveillance System. Am J Prev Med. 2020 Sep;59(3):449-454. doi: 10.1016/j.amepre.2020.03.014. Epub 2020 Jul 16. PMID: 32684361.

Parecer USP - OS 03/2022 - PARTE II GGTAB (Iniciação) (2783475) SEI 25351.911221/2019-74 / pg. 4101

71. Uddin SMI, Osei AD, Obisesan OH, El-Shahawy O, Dzaye O, Cainzos-Achirica M, et al. Prevalence, Trends, and Distribution of Nicotine and Marijuana use in E-cigarettes among US adults: The Behavioral Risk Factor Surveillance System 2016-2018. Prev Med. 2020 Oct;139:106175. doi: 10.1016/j.ypmed.2020.106175. Epub 2020 Jun 25. PMID: 32593733.

72. Farsalinos K, Barbouni A, Niaura R. Changes from 2017 to 2018 in e-cigarette use and in ever marijuana use with e-cigarettes among US adolescents: analysis of the National Youth Tobacco Survey. Addiction. 2020 Jun 13. doi: 10.1111/add.15162. Epub ahead of print. PMID: 32533631.

73. Breitbarth AK, Morgan J, Jones AL. E-cigarettes-An unintended illicit drug delivery system. Drug Alcohol Depend. 2018 Nov 1;192:98-111. doi: 10.1016/j.drugalcdep.2018.07.031. Epub 2018 Sep 12. PMID: 30245461.

74. Sutton SK, Brandon KO, Harrell PT, Martínez Ú, Simmons VN, Gore LR, et al. Identifying prospective subpopulations of combustible and electronic cigarette dual users in the United States via finite mixture modeling. Addiction. 2022 Sep;117(9):2493-2503. doi: 10.1111/add.15906. Epub 2022 May 13. PMID: 35491736; PMCID: PMC9795793.

75. Wang Y, Duan Z, Self-Brown SR, Weaver SR, Spears CA, Zheng P, et al. Longitudinal associations between e-cigarette use and onset of multiple modes of cannabis use among US adolescents. Addict Behav. 2022 Aug;131:107316. doi: 10.1016/j.addbeh.2022.107316. Epub 2022 Mar 25. PMID: 35364398; PMCID: PMC9086173.

76. Harlow AF, Stokes AC, Brooks DR, Benjamin EJ, Barrington-Trimis JL, Ross CS. e-Cigarette Use and Combustible Cigarette Smoking Initiation Among Youth: Accounting for Time-Varying Exposure and Time-Dependent Confounding. Epidemiology. 2022 Jul 1;33(4):523-532. doi: 10.1097/EDE.0000000000001491. Epub 2022 Mar 29. PMID: 35394965; PMCID: PMC9156560.

Parecer USP - OS 03/2022 - PARTE II GGTAB (Iniciação) (2783475) SEI 25351.911221/2019-74 / pg. 4102

77. Moustafa AF, Rodriguez D, Pianin SH, Testa SM, Audrain-McGovern JE. Dual Use of Nicotine and Cannabis Through Vaping Among Adolescents. Am J Prev Med. 2022 Jul;63(1):60-67. doi: 10.1016/j.amepre.2021.11.022. Epub 2022 Mar 29. PMID: 35365396; PMCID: PMC9232951.

78. Lewis NM, Friedrichs M, Wagstaff SS, Nakashima AK, Dunn AC. Characteristics of Adults Who Use Both Marijuana and E-Cigarette, or Vaping, Products: A Cross-Sectional Study, Utah, 2018. Public Health Rep. 2022 Jul-Aug;137(4):695-701. doi: 10.1177/00333549211018679. Epub 2021 May 26. PMID: 34039118; PMCID: PMC9257507.

79. Westling E, Rusby JC, Crowley R, Light JM. A Longitudinal Study of E-Cigarette, Cigarette, and Marijuana Use Sequence in Youth. Tob Use Insights. 2022 May 11;15:1179173X221101813. doi: 10.1177/1179173X221101813. PMID: 35592029; PMCID: PMC9112298.

80. Wu DC, Essue BM, Jha P. Impact of vaping introduction on cigarette smoking in six jurisdictions with varied regulatory approaches to vaping: an interrupted time series analysis. BMJ Open. 2022 May 2;12(5):e058324. doi: 10.1136/bmjopen-2021-058324. PMID: 35501081; PMCID: PMC9062808.

81. Davis DR, Bold KW, Kong G, Cavallo DA, Jackson A, Krishnan-Sarin S. Cannabis use among youth who vape nicotine E-cigarettes: A qualitative analysis. Drug Alcohol Depend. 2022 May 1;234:109413. doi: 10.1016/j.drugalcdep.2022.109413. Epub 2022 Mar 19. PMID: 35339972; PMCID: PMC9018562.

82. Piper ME, Baker TB, Zwaga D, Bolt DM, Kobinsky KH, Jorenby DE. Understanding contexts of smoking and vaping among dual users: analysis of ecological momentary assessment data. Addiction. 2022 May;117(5):1416-1426. doi: 10.1111/add.15747. Epub 2021 Dec 8. PMID: 34791744.

83. Xu S, Coffman DL, Liu B, Xu Y, He J, Niaura RS. Relationships Between E-cigarette Use and Subsequent Cigarette Initiation Among Adolescents in the

Parecer USP - OS 03/2022 - PARTE II GGTAB (Iniciação) (2783475) SEI 25351.911221/2019-74 / pg. 4103

PATH Study: an Entropy Balancing Propensity Score Analysis. Prev Sci. 2022 May;23(4):608-617. doi: 10.1007/s11121-021-01326-4. Epub 2021 Oct 31. PMID: 34719736; PMCID: PMC9129891.

84. Sun R, Mendez D, Warner KE. Is Adolescent E-Cigarette Use Associated With Subsequent Smoking? A New Look. Nicotine Tob Res. 2022 Mar 26;24(5):710-718. doi: 10.1093/ntr/ntab243. PMID: 34897507; PMCID: PMC8962683.

85. Staff J, Vuolo M, Kelly BC, Maggs JL, Silva CP. Electronic cigarette use in adolescence is associated with later cannabis use. Drug Alcohol Depend. 2022 Mar 1;232:109302. doi: 10.1016/j.drugalcdep.2022.109302. Epub 2022 Jan 10. PMID: 35038607.

86. Seidel AK, Morgenstern M, Galimov A, Pedersen A, Isensee B, Goecke M, et al. Use of Electronic Cigarettes as a Predictor of Cannabis Experimentation: A Longitudinal Study Among German Youth. Nicotine Tob Res. 2022 Feb 14;24(3):366-371. doi: 10.1093/ntr/ntab166. PMID: 34383071.

87. Raitasalo K, Bye EK, Pisinger C, Scheffels J, Tokle R, Kinnunen JM, et al. Single, Dual, and Triple Use of Cigarettes, e-Cigarettes, and Snus among Adolescents in the Nordic Countries. Int J Environ Res Public Health. 2022 Jan 7;19(2):683. doi: 10.3390/ijerph19020683. PMID: 35055504; PMCID: PMC8775390.

88. Martinelli TF, De Vries H, Talhout R, van Schayck OCP, Nagelhout GE. Do e-cigarettes attract youths who are otherwise unlikely to use addictive substances? Cross-sectional analyses of Dutch and Flemish secondary school students. Tob Prev Cessat. 2021 Dec 23;7:74. doi: 10.18332/tpc/144181. PMID: 35083393; PMCID: PMC8697506.

89. Chulasai P, Vientong P, Chinwong S, Hall JJ, Chinwong D. Factors Associated with the Dual Use of Electronic Cigarettes and Cigarettes among Thai Undergraduate Students Who Smoked Cigarettes. Children (Basel). 2021 Dec

Parecer USP - OS 03/2022 - PARTE II GGTAB (Iniciação) (2783475) SEI 25351.911221/2019-74 / pg. 4104

17;8(12):1197. doi: 10.3390/children8121197. PMID: 34943393; PMCID: PMC8700373.

90. Pokhrel P, Elwir T, Mettias H, Kawamoto CT, Oli N, Okamoto SK. The Effects of E-Cigarette Use on Alcohol and Marijuana Abuse Symptoms in an Ethnically Diverse Sample of Young Adults. Int J Environ Res Public Health. 2021 Dec 14;18(24):13159. doi: 10.3390/ijerph182413159. PMID: 34948769; PMCID: PMC8701290.

91. Heng PP, Daud F, Yusoff MFM, Lim KH. Susceptibility to e-cigarette initiation among tobacco product naïve adolescents in Malaysia: Findings from the tobacco and e-cigarette survey among Malaysian adolescents (TECMA). Tob Induc Dis. 2021 Nov 25;19:89. doi: 10.18332/tid/142900. PMID: 34887718; PMCID: PMC8611510.

92. Audrain-McGovern J, Rodriguez D, Pianin S, Testa S. Conjoint Developmental Trajectories of Adolescent E-cigarette and Combustible Cigarette Use. Pediatrics. 2021 Nov;148(5):e2021051828. doi: 10.1542/peds.2021051828. Epub 2021 Oct 11. PMID: 34635583.

93. Wills TA, Leventhal AM, Sargent JD, Pagano I. Concurrent Use of E-cigarettes, Combustible Cigarettes, and Marijuana. Pediatrics. 2021 Oct;148(4):e2021050749. doi: 10.1542/peds.2021-050749. Epub 2021 Sep 28. PMID: 34584003; PMCID: PMC8906369.

94. Buckner JD, Morris PE, Zvolensky MJ. Cannabis use and electronic cigarette use: The role of dual use on use frequency and related problems. Psychiatry Res. 2021 Oct;304:114126. doi: 10.1016/j.psychres.2021.114126. Epub 2021 Jul 19. PMID: 34303947.

95. Lee J, Kong G, Kassas B, Salloum RG. Predictors of vaping marijuana initiation among US adolescents: Results from the Population Assessment of Tobacco and Health (PATH) study Wave 3 (2015-2016) and Wave 4 (2016-

Parecer USP - OS 03/2022 - PARTE II GGTAB (Iniciação) (2783475) SEI 25351.911221/2019-74 / pg. 4105

2018). Drug Alcohol Depend. 2021 Sep 1;226:108905. doi: 10.1016/j.drugalcdep.2021.108905. Epub 2021 Jul 21. PMID: 34304122.

96. Hair EC, Kreslake JM, Mowery P, Pitzer L, Schillo B, Vallone DM. A longitudinal analysis of e-cigarette use and cigar, little cigar or cigarillo initiation among youth and youth adults: 2017-2019. Drug Alcohol Depend. 2021 Sep 1;226:108821. doi: 10.1016/j.drugalcdep.2021.108821. Epub 2021 Jun 23. PMID: 34218009.

97. Harrell MB, Chen B, Clendennen SL, Sumbe A, Case KR, Wilkinson AV, et al. Longitudinal trajectories of E-cigarette use among adolescents: A 5-year, multiple cohort study of vaping with and without marijuana. Prev Med. 2021 Sep;150:106670. doi: 10.1016/j.ypmed.2021.106670. Epub 2021 Jun 1. PMID: 34087321; PMCID: PMC8316299.

98. Smith DM, Kozlowski L, O'Connor RJ, Hyland A, Collins RL. Reasons for individual and concurrent use of vaped nicotine and cannabis: their similarities, differences, and association with product use. J Cannabis Res. 2021 Aug 27;3(1):39. doi: 10.1186/s42238-021-00097-7. PMID: 34452640; PMCID: PMC8401016.

99. Martinelli T, Candel MJJM, de Vries H, Talhout R, Knapen V, van Schayck CP, et al. Exploring the gateway hypothesis of e-cigarettes and tobacco: a prospective replication study among adolescents in the Netherlands and Flanders. Tob Control. 2021 Jul 5:tobaccocontrol-2021-056528. doi: 10.1136/tobaccocontrol-2021-056528. Epub ahead of print. PMID: 34226262.

100. Conner M, Grogan S, Simms-Ellis R, Cowap L, Armitage CJ, West R, et al. Association between age at first reported e-cigarette use and subsequent regular e-cigarette, ever cigarette and regular cigarette use. Addiction. 2021 Jul;116(7):1839-1847. doi: 10.1111/add.15386. Epub 2021 Jan 12. PMID: 33394523; PMCID: PMC8609424.

Parecer USP - OS 03/2022 - PARTE II GGTAB (Iniciação) (2783475) SEI 25351.911221/2019-74 / pg. 4106

101. Conner TS, Zeng J, Blank ML, He V, Hoek J. A Descriptive Analysis of Transitions from Smoking to Electronic Nicotine Delivery System (ENDS) Use: A Daily Diary Investigation. Int J Environ Res Public Health. 2021 Jun 10;18(12):6301. doi: 10.3390/ijerph18126301. PMID: 34200773; PMCID: PMC8296109.

102. Legleye S, Aubin HJ, Falissard B, Beck F, Spilka S. Experimenting first with e-cigarettes versus first with cigarettes and transition to daily cigarette useamong adolescents: the crucial effect of age at first experiment. Addiction. 2021 Jun;116(6):1521-1531. doi: 10.1111/add.15330. Epub 2020 Dec 28. PMID: 33201553.

103. Epstein M, Bailey JA, Kosterman R, Rhew IC, Furlong M, Oesterle S, et al. E-cigarette use is associated with subsequent cigarette use among young adult non-smokers, over and above a range of antecedent risk factors: a propensity score analysis. Addiction. 2021 May;116(5):1224-1232. doi: 10.1111/add.15317. Epub 2021 Feb 3. PMID: 33140475; PMCID: PMC8043961.

104. Fuster D, Studer J, Gmel G, Bertholet N. Correlates of the use of electronic devices to vape cannabis in a cohort of young Swiss male reporting current cannabis use. Eur J Public Health. 2021 Apr 24;31(2):437-441. doi: 10.1093/eurpub/ckaa176. PMID: 33164041.

105. Keller-Hamilton B, Lu B, Roberts ME, Berman ML, Root ED, Ferketich AK. Electronic cigarette use and risk of cigarette and smokeless tobacco initiation among adolescent boys: A propensity score matched analysis. Addict Behav. 2021 Mar;114:106770. doi: 10.1016/j.addbeh.2020.106770. Epub 2020 Dec 8. PMID: 33316588; PMCID: PMC7811243.

106. Sumbe A, Clendennen SL, Opara SC, Jackson CD, Chen B, Wilkinson AV, et al. ENDS Device Type and Initiation of Combustible Tobacco Products Among Adolescents. Nicotine Tob Res. 2021 Feb 16;23(3):479-486. doi: 10.1093/ntr/ntaa115. PMID: 32598453; PMCID: PMC7885774.

Parecer USP - OS 03/2022 - PARTE II GGTAB (Iniciação) (2783475) SEI 25351.911221/2019-74 / pg. 4107

107. Lotrean LM, Man M, Gavrilescu C, Florea M. Electronic Cigarette Use and Its Relationship with Smoking and Alcohol and Illicit Drug Consumption among Romanian University Students. Medicina (Kaunas). 2021 Feb 4;57(2):137. doi: 10.3390/medicina57020137. PMID: 33557228; PMCID: PMC7913983.

108. Boccio CM, Jackson DB. Adolescent nicotine and marijuana vaping activity and the use of other illicit substances. Drug Alcohol Depend. 2021 Feb 1;219:108469. doi: 10.1016/j.drugalcdep.2020.108469. Epub 2020 Dec 21. PMID: 33360850.

109. Kritikos AF, Johnson JK, Hodgkin D. Past 30-Day Marijuana Vaping: Prevalence and Predictors of Use in a Nationally Representative Study of U.S. Youth. Am J Prev Med. 2021 Feb;60(2):258-266. doi: 10.1016/j.amepre.2020.06.029. Epub 2020 Dec 10. PMID: 33309447; PMCID: PMC7854829.

110. Burnell K, Kwiatek SM, Hoyle RH. Are Exclusive e-Cigarette Users Unique? Comparing Predictors of Exclusive e-Cigarette Use with Traditional Tobacco Use and Dual Use among U.S. Adolescents. Subst Use Misuse. 2021;56(6):905-910. doi: 10.1080/10826084.2021.1899236. Epub 2021 Mar 24. PMID: 33761814; PMCID: PMC9074173.

111. Hair EC, Barton AA, Perks SN, Kreslake J, Xiao H, Pitzer L, et al. Association between e-cigarette use and future combustible cigarette use: Evidence from a prospective cohort of youth and young adults, 2017-2019. Addict Behav. 2021 Jan;112:106593. doi: 10.1016/j.addbeh.2020.106593. Epub 2020 Jul 31. PMID: 32927247.

112. Melka A, Chojenta C, Holliday E, Loxton D. E-cigarette use and cigarette smoking initiation among Australian women who have never smoked. Drug Alcohol Rev. 2021 Jan;40(1):68-77. doi: 10.1111/dar.13131. Epub 2020 Aug 4. PMID: 32750198.

Parecer USP - OS 03/2022 - PARTE II GGTAB (Iniciação) (2783475) SEI 25351.911221/2019-74 / pg. 4108

113. Terry-McElrath YM, O'Malley PM, Johnston LD. Changes in the Order of Cigarette and Marijuana Initiation and Associations with Cigarette Use, Nicotine Vaping, and Marijuana Use: U.S. 12th Grade Students, 2000-2019. Prev Sci. 2020 Oct;21(7):960-971. doi: 10.1007/s11121-020-01150-2. PMID: 32737650; PMCID: PMC7734875.

114. Aleyan S, Hitchman SC, Ferro MA, Leatherdale ST. Trends and predictors of exclusive e-cigarette use, exclusive smoking and dual use among youth in Canada. Addict Behav. 2020 Oct;109:106481. doi: 10.1016/j.addbeh.2020.106481. Epub 2020 May 21. PMID: 32505981.

115. Kang H, Cho SI. Longitudinal transitions of cigarettes and electronic nicotine delivery systems among adolescents: Construction of a retrospective cohort using recall data from a cross-sectional sample. Tob Induc Dis. 2020 Nov 5;18:92. doi: 10.18332/tid/128488. PMID: 33192224; PMCID: PMC7656743.

Parecer USP - OS 03/2022 - PARTE II GGTAB (Iniciação) (2783475) SEI 25351.911221/2019-74 / pg. 4109

2022

Dispositivos Eletrônicos para Fumar – dados epidemiológicos

OS GGTAB 03/2022 - PARTE 1

ATUALIZA OS 005/2020 GGTAB

Prof. Wanderley Bernardo INOVA-HC-FMUSP

ÍNDICE

TÓPICO	PÁGINA
INTRODUÇÃO	02 a 04
OBJETIVO	05
MÉTODO	06 a 09
RESULTADOS	09 a 10
RESULTADOS POR QUESTÃO PROBLEMA	10
QUESTÃO 1	10 a 32
QUESTÃO 2	32 a 55
QUESTÃO 3	55 a 78
QUESTÃO 4	78 a 101
QUESTÃO 5	101 a 112
QUESTÃO 6	112 a 129
QUESTÃO 7	130 a 137
SÍNTESE DA EVIDÊNCIA	138 a 143
REFERÊNCIAS	144 a 159

Parecer USP - OS 03/2022 - GGTAB (Dados Epidemiológicos) (2782292) SEI 25351.911221/2019-74 / pg. 4111

INTRODUÇÃO

Internacionalmente, o uso do tabaco é a principal causa de invalidez e morte evitável. O Estudo de Carga Global de Doenças de 2013 relatou que o uso do tabaco foi responsável por 6,1 milhões de mortes e 143,5 milhões de anos de vida ajustados por incapacidade globalmente. Enquanto há uma variação considerável entre os países na prevalência atual do uso do tabaco, a prevalência global diminuiu entre 1980 e 2012 de 41,2% para 31,1% para homens e 10,6% a 6,2% para mulheres. Globalmente, a maior taxa de variação anual ao longo deste período ocorreu entre aqueles com idade entre 15-19 anos, onde a taxa diminuiu em 1,8% a cada ano. Dada a significativa carga social e para a saúde do uso do tabaco, estratégias abrangentes para prevenir o início e ajudar a cessação foram recomendadas [(1)].

Tem havido um debate considerável sobre o papel potencial dos cigarros eletrônicos na abordagem do tabagismo, principalmente entre os jovens. Cigarros eletrônicos (referidos como dispositivos eletrônicos para fumar, ou DEF) são dispositivos operados por bateria e projetados para fornecer uma solução como um aerossol (ou "vapor") normalmente feito de propilenoglicol ou glicerol (glicerina), nicotina e agentes aromatizantes, que é inalado pelos usuários. Os dispositivos são projetados para simular o ato de fumar cigarros de tabaco para permitir o consumo de nicotina sem a queima do tabaco [(1)].

DEF foi comercializado principalmente como uma alternativa ao tabaco combustível, como um auxílio para reduzir ou parar de fumar ou de usar nicotina em ambientes livres de fumo. Até o momento, o impacto do DEF no auxílio à cessação do tabagismo é ambíguo. Preocupações com relação à segurança a longo prazo do uso do DEF, entretanto, levou muitos países a introduzir legislação ou proibições ou restrição à venda do DEF. Desde a sua introdução, o uso de DEF entre os jovens tem recebido considerável atenção [(1)].

Em algumas jurisdições dos Estados Unidos, o uso do DEF entre adolescentes ultrapassou o uso tradicional de cigarros de tabaco. Embora uma pequena proporção de jovens adultos relata o uso de DEF para ajudar na cessação,

Parecer USP - OS 03/2022 - GGTAB (Dados Epidemiológicos) (2782292) SEI 25351.911221/2019-74 / pg. 4112

estudos sugerem que adultos mais jovens são mais propensos a usar o DEF principalmente para fins de experimentação. A taxa crescente de uso do DEF entre os jovens em geral e entre não fumantes em particular, levou a preocupações de que o seu uso e, em particular, a experimentação por jovens podem levar à dependência da nicotina na idade adulta e subsequente iniciação ao tabaco. Os mecanismos potenciais que conduzem este processo são desconhecidos, embora uma série de caminhos hipotéticos que podem ser responsáveis pela absorção inicial do DEF e a transição entre a experimentação e a dependência à nicotina [(1)].

Uma síntese da prevalência e padrões atuais de uso do DEF entre jovens fumantes e não fumantes é necessária para compreender melhor os impactos potenciais do uso do DEF sobre o comportamento de tabagismo em adolescentes. Além disso, uma síntese de dados longitudinais em relação à associação entre DEF e tabagismo por jovens é necessária para permitir o exame do impacto potencial do uso do DEF no tabagismo subsequente e em outras formas de uso de tabaco combustível [(1)].

Dados menos recentes da OMS e mais limitados já apontavam para aumento do uso de DEF entre adolescentes e jovens, em população geral, entre não fumantes e fumantes [(1)]:

- Relatos da prevalência geral do uso do DEF em população geral informavam que: (a) o uso “sempre” tem estimativa combinada da prevalência entre 2013 e 2015 de 16,4% (IC 95%: 12,5–20,6%), sendo de 17,4% (IC de 95%: 10,9–25%) entre os homens e 14,3% (IC de 95%: 8,7–21%) entre mulheres. Com exceção da Itália, a prevalência de uso aumentou ao longo do tempo (Nova Zelândia, Polônia, República da Coréia, Estados Unidos); (b) o uso “atual” tem estimativa combinada da prevalência entre 2013 e 2015 de 5,6% (IC 95%: 3,4–8,3%), sendo de 6,3% (IC 95%: 3,7–9,6%) entre os homens e 4,3% (IC 95%: 2,4–6,8%) em mulheres. A prevalência do uso atual aumentou na Polônia, Estados Unidos e Reino Unido, mas diminuiu na Hungria entre 2012 e 2013, enquanto a prevalência permaneceu estável na Itália.

Parecer USP - OS 03/2022 - GGTAB (Dados Epidemiológicos) (2782292) SEI 25351.911221/2019-74 / pg. 4113

- Relatos da prevalência do uso do DEF entre não fumantes informavam que: (a) o uso “sempre”. A estimativa combinada da prevalência de uso algum dia entre não fumantes entre 2013 e 2015 foi de 7,0% (IC95%: 5,1–9,3%). A prevalência ao longo do tempo nos Estados Unidos indicou que sempre o uso por não fumantes aumentou. Em contraste, a prevalência desse uso não mudou na Itália; (b) o uso “atual”. A estimativa combinada da prevalência do uso atual entre não fumantes entre 2013 e 2015 foi de 1,5% (IC de 95%: 0,3–3,5%). Nos Estados Unidos, a prevalência do uso atual em não fumantes aumentou em alunos do ensino fundamental e médio entre 2011 e 2014. Na Polônia, a prevalência de uso aumentou, enquanto na Itália a prevalência foi de 0% em todos os períodos.

- Relatos da prevalência do uso do DEF entre fumantes atuais informavam que: (a) o uso “sempre” tinha estimativa combinada da prevalência entre 2013 e 2015 de 54,7% (IC de 95%: 45,9–60,5%). Nos Estados Unidos, a prevalência entre os fumantes atuais de tabaco aumentou, enquanto se manteve estável na Itália; (b) o “uso atual” tinha estimativa combinada da prevalência entre fumantes atuais de tabaco de 19,4% (IC de 95%: 8,3–33,5%). Múltiplas estimativas comparáveis de prevalência do uso de DEF entre 2008–2015 na Polônia e nos Estados Unidos mostraram um aumento no uso atual de DEF entre fumantes. Na Itália, a prevalência permaneceu estável.

Além disso, na associação entre o uso do DEF e o uso de cigarro jovens não fumantes que eram usuários do DEF eram significativamente mais propensos a serem fumantes de tabaco no seguimento, e os fumantes do DEF tinham uma razão de chances ajustada aumentada (AOR 2,19; IC 95%: 1,46–3,3%; I^2 = 59,7%) de ser usuário de cigarro no seguimento.

As informações globais iniciais apontam na direção de uma onda de crescimento expressivo do uso de DEF, seja inicialmente recreativo (maior em adolescentes e jovens), ou mesmo com seu fim primário de método de cessação do fumo do tabaco (maior em adultos), mas a atualização permanente desses dados é necessária e obrigatória, para que as agências possam orientar suas estratégias.

Parecer USP - OS 03/2022 - GGTAB (Dados Epidemiológicos) (2782292) SEI 25351.911221/2019-74 / pg. 4114

OBJETIVO

Este produto (OS 03/2022 – Parte 1, que atualiza a OS 005/2020 – GGTAB) tem como objetivo principal responder às seguintes dúvidas (7 questões problema):

1. Quais os dados de prevalência e de incidência do uso de cigarros convencionais de tabaco em países nos quais os dispositivos eletrônicos para fumar (DEF) são permitidos? Como estes dados se comportaram antes e pós comercialização dos DEF?

2. Qual a prevalência e a incidência de uso de DEF nos países nos quais tais dispositivos são permitidos? Houve variação da prevalência pré e pós início da comercialização destes produtos?

3. Há diferença de prevalência de uso entre os diferentes tipos de DEF?

4. Qual a prevalência e a incidência de uso dos DEFs, nos países onde são permitidos, por grupos de idade, gênero, escolaridade, perfil socioeconômico e/ou outros grupos especiais?

5. Existe associação entre a redução de prevalência de uso de cigarros convencionais e o aumento da prevalência de uso de DEF?

6. Há dados referentes ao perfil de distribuição de uso de DEF, nos países nos quais são permitidos, por fatores como sexo, faixa etária, escolaridade, e perfil sócio econômico?

7. Há dados de prevalência e incidência de uso de DEF no Brasil? Como se distribui esta prevalência quando considerada a faixa etária, escolaridade, gênero e perfil socioeconômico?

Parecer USP - OS 03/2022 - GGTAB (Dados Epidemiológicos) (2782292) SEI 25351.911221/2019-74 / pg. 4115

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 nas diferentes populações.

Critérios de elegibilidade dos estudos selecionados

Os critérios de elegibilidade para este produto (OS 03/2022 – Parte 1, que atualiza a OS 005/2020 – GGTAB) foram:

- Pacientes (adolescentes, jovens, jovens adultos, adultos) em uso de dispositivos de fumar;
- As intervenções de “heat-not-burn” apesar de incluídas nos DEFs não serão avaliadas com profundidade e totalidade, devendo sê-lo em outra avaliação específica e dedicada ao tema;
- 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) [(2)], Centers for Disease Control and Prevention (CDC) [(3)], World Health Organization (WHO) [(4)], European Medicine Agency (EMEA) [(5)], Public Health Agency of Canada (Canada.ca) [(6)], Australian Government

Parecer USP - OS 03/2022 - GGTAB (Dados Epidemiológicos) (2782292) SEI 25351.911221/2019-74 / pg. 4116

Departament of Health [7], Public Health England [8], National Health System (NHS) [9]].

Estratégias de busca utilizadas (por fontes de informação acessadas)

Medline
((Smoking Devices OR Smoking Device) OR (Electronic Nicotine Delivery Systems OR (Electronic Cigarettes OR Electronic Cigarette OR E-Cigarettes OR E Cigarettes OR E-Cigarette OR E Cigarette OR E Cig OR E-Cigs OR E Cigs OR E-Cig) OR (Vaping OR Vape OR Vapes))

Embase
(Electronic Cigarettes OR Electronic Cigarette OR E-Cigarettes OR E Cigarettes OR E-Cigarette OR E Cigarette OR E Cig OR E-Cigs OR E Cigs OR E-Cig)

Lilacs, Central Cochrane e Busca cinzenta
(Electronic Cigarettes OR Electronic Cigarette)

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 de dispositivos eletrônicos para fumar.

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. e o desenho de estudo, na dependência da categoria da pergunta a ser respondida;

Parecer USP - OS 03/2022 - GGTAB (Dados Epidemiológicos) (2782292) SEI 25351.911221/2019-74 / pg. 4117

- 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);
- As intervenções de “heat-not-burn” apesar de recuperadas nas estratégias de busca utilizadas para os DEFs, não serão incluídas e avaliadas com profundidade e totalidade neste produto, devendo sê-lo em outra avaliação e produto específicos e dedicados ao tema.

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 [(10)];

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[(11)] e Joanna Briggs[(12)], respectivamente.

Parecer USP - OS 03/2022 - GGTAB (Dados Epidemiológicos) (2782292) SEI 25351.911221/2019-74 / pg. 4118

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

Síntese da evidência

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

RESULTADOS

Foram recuperados nas bases de informação científica virtuais um total de **29.565**, sendo na base Medline 28.705 publicações, na Embase 251, na Lilacs 39 e na Central Cochrane 570. Após avaliação inicial pelo título foram selecionados **5.366** trabalhos. Destes e nas buscas manual e cinzenta foram incluídos para sustentar esta avaliação (OS 03/2022 GGTAB – Parte 1, que atualiza a OS 005/2020 GGTAB) 90 **trabalhos**[14-103], sendo 22 desses na atualização[82-103]. O processo de recuperação, seleção, inclusão e exclusão está

Parecer USP - OS 03/2022 - GGTAB (Dados Epidemiológicos) (2782292) SEI 25351.911221/2019-74 / pg. 4119

ilustrado no diagrama de fluxo (Figura 1/OS 03/2022 GGTAB). Foram excluídos 87 estudos na atualização (Tabela 1 OS 05/06/2022 GGTAB ATUALIZA).

RESULTADOS POR QUESTÃO PROBLEMA

Para sustentar estes resultados foram incluídos 90 estudos[14-103] avaliando pacientes em uso de dispositivos eletrônicos para fumar, sendo 22 estudos[82-103] na atualização distribuídos segundo as questões da seguinte forma: questão 1 (n: 3), questão 2 (n: 7), questão 3 (n: 6), questão 4 (n: 2), questão 5 (n: 6), questão 6 (n: 2), questão 7 (n: 1) (Tabela 2 – OS 03/2022 – GGTAB – Parte 1).

Questão 1

Quais os dados de prevalência e de incidência do uso de cigarros convencionais de tabaco em países nos quais os dispositivos eletrônicos para fumar (DEF) são permitidos? Como estes dados se comportaram antes e pós comercialização dos DEF?

As análises de tendências indicaram que durante 2015–2019, ocorreu um aumento linear significativo na prevalência do uso atual de DEFs (de 24,1% para 32,7%). As análises de tendências também indicaram que durante 1991–2019, uma diminuição linear significativa no consumo atual de cigarros foi observada (de 27,5% para 6,0%). Uma tendência significativa no tabagismo também foi identificada: um aumento em 6 anos na prevalência (de 27,5% em 1991 para 36,4% em 1997) foi seguido por uma diminuição em 22 anos (de 36,4% em 1997 para 6,0% em 2019). Além disso, durante 1997–2019, uma diminuição linear significativa (de 22,0% para 5,7%) ocorreu na prevalência geral de tabagismo atual. Uma tendência significativa também foi identificada: uma redução de 16 anos na prevalência (de 22,0% em 1997 para 12,6% em 2013) foi seguida por outra redução de 6 anos, mas em uma taxa diferente de redução (de 12,6% em 2013 para 5,7% em 2019) [(14)].

Na amostra entre 2013–2014 e 2017–2018, a prevalência de tabagismo foi relativamente consistente em todas as classes, gêneros e etnias; a prevalência

Parecer USP - OS 03/2022 - GGTAB (Dados Epidemiológicos) (2782292) SEI 25351.911221/2019-74 / pg. 4120

de tabagismo diminuiu significativamente entre 2017–2018 e 2018–2019 (ambos p <0,0001). Em 2013–2014, 11,0% dos alunos relataram fumar cigarros; em 2018–2019, 7,9% dos alunos relataram fumar cigarros (uma redução de 28%). Geralmente, em todos os momentos, o tabagismo foi maior entre os homens e alunos da 12ª série e mais baixo entre as mulheres, alunos da 9ª série e alunos asiáticos. Quando estratificada pelo status de uso de cigarro eletrônico, a prevalência do tabagismo diminuiu entre todos os grupos, principalmente entre 2017–2018 e 2018–2019. No geral, indicam que em relação a 2013–2014, os alunos tiveram menor chance de fumar cigarros alguma vez (OR = 0,27, IC 95% 0,25–0,30) e atual (OR = 0,29, IC 95% 0,26–0,33) em 2018 –2019 [15].

Os produtos de tabaco foram agrupados em cinco tipos: cigarros, DEFs (e-cigarros em W1 e e-cigarros, e-charutos, e-cachimbos e e-hookah em W2 e W3), charutos (charutos tradicionais, cigarrilhas e charutos filtrados), narguilé e tabaco sem fumaça (“snus”, rapé úmido, “dip”, “spit”, tabaco para mascar e bolsas de “snus”). Para cada um desses cinco tipos de produtos do tabaco e para qualquer produto do tabaco, status de uso do tabaco - uso “nunca”, uso “sempre”, uso nos últimos 30 dias (P30D) e uso frequente (fumei / usei o produto em 20 ou mais dos últimos 30 dias) - foram avaliados em cada onda [16].

Os seguintes limiares de iniciação foram avaliados no acompanhamento: (1) iniciar o uso (ou seja, nunca o usuário do produto na linha de base e nunca o usuário do produto no acompanhamento), (2) iniciar o uso em P30D (ou seja, nunca o usuário do produto na linha de base e usuário do produto P30D no acompanhamento), e (3) início do uso frequente entre aqueles que iniciaram o uso do P30D (ou seja, nunca usuário do produto na linha de base que iniciou o uso do P30D no acompanhamento e usou o produto em 20 ou mais do passado 30 dias de acompanhamento) [16].

Iniciação P30D

Em jovens

Qualquer produto de tabaco

Entre os jovens, idade avançada (aOR = 3,2, intervalo de confiança de 95% [IC]: 2,6–3,8) foi associada a chance de iniciar o uso P30D de qualquer produto do

Parecer USP - OS 03/2022 - GGTAB (Dados Epidemiológicos) (2782292) SEI 25351.911221/2019-74 / pg. 4121

tabaco em comparação com a idade mais jovem. A raça / etnia não hispânica negra (aOR = 0,7, IC: 0,5-0,9) e não hispânica (aOR = 0,6, IC 95%: 0,4-0,8) foi associada a menor chance de iniciar o uso P30D do que a raça / etnia branca não hispânica [16].

Cigarros

Entre os jovens, idade avançada (aOR = 2,4, IC 95%: 1,8–3,3), e uso “sempre” de DEFs (aOR = 3,4, 95 % CI: 2,4–4,7), charutos (aOR = 2,0, 95% CI: 1,1–3,7), narguilé (aOR = 2,2, 95% CI: 1,5–3,2) ou tabaco sem fumaça (aOR = 2,7, 95% CI: 1,5 –4,7) foram associados a maiores chances de iniciar o uso do cigarro P30D em comparação com a idade mais jovem, e uso “nunca” desses produtos do tabaco, respectivamente. Não hispânicos negros (aOR = 0,6, IC 95%: 0,4-0,9) e hispânicos (aOR = 0,8, IC 95%: 0,6-1,0), raça / etnia foram associados com menor chance de iniciar o uso do cigarro P30D do que os não hispânicos de raça / etnia branca [16].

DEFs

Entre os jovens, idade avançada (aOR = 2,4, IC de 95%: 1,9–3,0), e uso “sempre” de cigarros (aOR = 2,9, IC de 95%: 2,1–4,0), charutos (aOR = 2,5, IC de 95%: 1,8– 3,5), ou narguilé (aOR = 2,6, IC 95%: 1,9–3,7) foram associados a maiores chances de iniciar o uso P30D de DEFs em comparação com a idade mais jovem, e “nunca” uso desses produtos de tabaco, respectivamente. Negro não hispânico (aOR = 0,5, IC 95%: 0,3–0,6), outros não hispânicos (aOR = 0,6, IC 95%: 0,4–0,8) e hispânicos (aOR = 0,7, IC 95%: 0,5-0,8) de raça / etnia foram associadas a menores chances de iniciar o uso de DEFs P30D do que raça / etnia branca não hispânica [16].

Charutos

Entre os jovens, idade mais avançada (aOR = 5,7, IC de 95%: 3,9–8,3), sexo masculino (aOR = 2,3, IC de 95%: 1,7–3,0) e “sempre” uso de cigarros (aOR = 2,7, IC de 95%: 1,9 –3,7), DEFs (aOR = 2,4, IC 95%: 1,7–3,5), narguilé (aOR = 1,6, IC 95%: 1,2–2,3) ou tabaco sem fumaça (aOR = 1,6, IC 95%: 1,1–2,3) foram cada um associado a maiores chances de iniciar o uso de charutos P30D em

Parecer USP - OS 03/2022 - GGTAB (Dados Epidemiológicos) (2782292) SEI 25351.911221/2019-74 / pg. 4122

comparação com a idade mais jovem, sexo feminino e “nunca” uso desses produtos de tabaco, respectivamente[16].

Hookah

Entre os jovens, idade avançada (aOR = 4,1, IC 95%: 2,9–5,9), etnia hispânica (aOR = 1,5, IC 95%: 1,1–2,0) e uso de DEFs (aOR = 3,1, IC 95%: 2,0 –4,7) ou charutos (aOR = 2,3, IC 95%: 1,4–3,7) foram associados a maiores chances de iniciar o uso de narguilé P30D em comparação com a idade mais jovem, raça / etnia branca não hispânica e uso “nunca” de DEFs ou charutos respectivamente[16].

Tabaco sem fumaça

Entre os jovens, idade avançada (aOR = 2,1, IC de 95%: 1,3–3,3), sexo masculino (aOR = 4,6, IC de 95%: 2,7–7,9) e sempre uso de cigarros (aOR = 3,4, IC de 95%: 2,0 –5,8) ou DEFs (aOR = 2,1, IC 95%: 1,1– 3,9) foram associados a maiores chances de iniciar o uso P30D de tabaco sem fumaça em comparação com a idade mais jovem, sexo feminino e nunca uso de cigarros ou DEFs, respectivamente. A etnia hispânica (aOR = 0,4, IC de 95%: 0,2-0,8) foi associada a menores chances de iniciar o uso de tabaco sem fumaça P30D em comparação com a raça / etnia branca não hispânica [16].

Iniciação P30D

Em adultos

Qualquer produto de tabaco

Entre os adultos, a idade de 25–39 anos (aOR = 0,4, IC 95%: 0,3–0,6) foi associada a menores chances de iniciar o uso de produtos de tabaco P30D em comparação com a idade de 18–24 anos. Sexo masculino (aOR = 1,5, IC de 95%: 1,0– 2,3) e raça / etnia negra não hispânica (aOR = 1,8, IC de 95%: 1,2–2,7) foram associados a maiores chances de iniciar o uso de P30D em comparação ao sexo feminino ou raça / etnia branca não hispânica, respectivamente [16].

Parecer USP - OS 03/2022 - GGTAB (Dados Epidemiológicos) (2782292) SEI 25351.911221/2019-74 / pg. 4123

Cigarros

Entre os adultos, a idade de 25-39 (aOR = 0,6, IC de 95%: 0,4-0,9) e a idade de 40-54 (aOR = 0,1, IC de 95%: 0,1-0,3) foram associadas a menores chances de iniciar o tabagismo P30D em comparação aos 18-24 anos, e ter algum diploma universitário / associado (aOR = 0,5, IC 95%: 0,3-0,8) foi associado com menor chance de iniciar o tabagismo P30D em comparação com ter menos do que o ensino médio / algum ensino médio / GED. Raça / etnia hispânica (aOR = 1,8, IC de 95%: 1,2–2,9), e sempre uso de DEFs (aOR = 3,2, IC de 95%: 2,1 –4,9) ou charutos (aOR = 2,1, IC 95%: 1,3–3,2) foram associados a maiores chances de iniciar o tabagismo P30D em comparação com raça / etnia branca não hispânica, e nunca uso de DEFs ou charutos, respectivamente [16].

DEFs

Entre adultos, idade 25–39 (aOR = 0,4, IC 95%: 0,3–0,5), idade 40–54 (aOR = 0,3, IC 95%: 0,2–0,4) e idade 55+ (aOR = 0,1, 95% CI: 0,1–0,2) foram associados a menores chances de iniciar o uso de P30D DEFs em comparação com a idade de 18–24 anos; ter um diploma de bacharel ou mais (aOR = 0,3, IC 95%: 0,2–0,4) ou ter algum diploma universitário / associado (aOR = 0,8, IC de 95%: 0,6-1,0) foram associados a chances menores de iniciar o uso de P30D DEFs do que ter menos do que o ensino médio / algum ensino médio, e renda familiar ≥ $ 75.000 (aOR = 0,6, IC de 95% : 0,4–0,7) foi associado a probabilidades mais baixas em comparação com uma renda <$ 25.000. Sempre uso de cigarros (aOR = 3,1, IC 95%: 2,4–4,0), charutos (aOR = 2,1, IC 95%: 1,6–2,6), narguilé (aOR = 1,7, IC 95%: 1,4–2,1) ou tabaco sem fumaça (aOR = 1,3, IC de 95%: 1,0-1,6) foram associados a maiores chances de iniciar o uso de P30D DEFs em comparação com nunca uso desses produtos de tabaco [16].

Charutos

Entre adultos, idade mais avançada (por exemplo, aOR = 0,1, IC 95%: 0,1–0,2 para aqueles com mais de 55 anos) e renda familiar mais alta (por exemplo, aOR = 0,6, IC 95%: 0,4–0,8 para aqueles com renda familiar ≥ $ 75.000) foram associados a menores chances de iniciar o uso do charuto P30D em comparação com a idade de 18-24 anos e renda familiar <$ 25.000, respectivamente. Sexo masculino (aOR = 2,1, IC de 95%: 1,6–2,8), raça / etnia

Parecer USP - OS 03/2022 - GGTAB (Dados Epidemiológicos) (2782292) SEI 25351.911221/2019-74 / pg. 4124

negra não hispânica (aOR = 2,4, IC de 95%: 1,8, 3,1), e sempre uso de cigarros (aOR = 3,3, IC de 95% : 2,4–4,6), DEFs (aOR = 1,8, IC 95%: 1,5–2,2) ou Cachimbo (aOR = 1,6, IC 95%: 1,2–2,0) foram associados a maiores chances de iniciar o uso do charuto P30D em comparação com mulheres sexo, raça / etnia branca não hispânica e nunca uso desses produtos de tabaco, respectivamente [16].

Hookah

Entre os adultos, idade mais avançada (por exemplo, aOR = 0,0, IC 95%: 0,0-0,1 para aqueles com mais de 55 anos) e renda familiar $ 25.000 - $ 74.999 (aOR = 0,6, IC 95%: 0,4-0,8) foram associados a menores probabilidade de iniciar o uso do narguilé P30D em comparação com a idade de 18-24 anos e renda familiar <$ 25.000, respectivamente. Raça / etnia negra não hispânica (aOR = 3,0, IC 95%: 2,0–4,6), etnia hispânica (aOR = 1,8, IC 95%: 1,1–3,0) e outra raça / etnia não hispânica (aOR = 1,8, IC 95%: 1,0–3,2), foram associados a maiores chances de iniciar o uso de narguilé P30D em comparação com a raça / etnia branca não hispânica. O uso constante de DEFs (aOR = 2,1, IC 95%: 1,5–3,1) ou charutos (aOR = 1,6, IC 95%: 1,2–2,3) foram associados a maiores chances de iniciar o uso de narguilé P30D em comparação com o uso nunca deste produto de tabaco [16].

Tabaco sem fumaça

Entre adultos, a idade de 55 anos ou mais (aOR = 0,3, IC de 95%: 0,2-0,7) e renda familiar ≥ $ 75.000 (aOR = 0,5, IC de 95%: 0,3-1,0) foram associados a menores chances de iniciar o tabaco sem fumaça P30D em comparação com a renda familiar de 18 a 24 anos <$ 25.000, respectivamente. Sexo masculino (aOR = 2,7, IC 95%: 1,8–4,1) e o uso de DEFs (aOR = 2,4, IC 95%: 1,7–3,4) foram associados a maiores chances de iniciar o uso de tabaco sem fumaça P30D em comparação com o sexo feminino e nunca uso, respectivamente [16].

Uso frequente na iniciação

Também avaliamos as taxas e correlações de início de uso frequente (uso em 20 ou mais dias nos últimos 30 dias) entre aqueles que iniciaram o uso P30D [16].

Parecer USP - OS 03/2022 - GGTAB (Dados Epidemiológicos) (2782292) SEI 25351.911221/2019-74 / pg. 4125

Em jovens

Entre os jovens, 18,6% (IC 95%: 15,3–22,5) eram usuários frequentes de pelo menos um tipo de produto do tabaco no início de qualquer produto do tabaco, com taxas de uso frequente no início por tipo de produto da seguinte forma: 15,9% (95% IC: 12,4–20,2) para cigarros, 16,5% (IC 95%: 13,0–20,8) para DEFs, 4,4% (IC 95%: 2,3–8,2) para charutos, 14,8% (IC 95%: 9,0–23,4) para narguilé , e 29,7% (IC 95%: 21,0-40,1) para tabaco sem fumaça [16].

Qualquer produto de tabaco

Entre os jovens e idades 15-17 (aOR = 1,8, IC 95%: 1,0-3,1) foram associados a maiores chances de uso frequente em início do uso de qualquer produto do tabaco em comparação com os 12-14 anos de idade [16].

Cigarros

Entre os jovens, a etnia hispânica foi associada a menores chances de uso frequente após o início do uso do cigarro (aOR = 0,4, IC 95%: 0,2-0,9) em comparação com a raça / etnia branca não hispânica [16].

DEFs

Entre os jovens, idade 15-17 (aOR = 2,3, IC 95%: 1,1-4,6), sexo masculino (aOR = 2,4, IC 95%: 1,2-4,9), e sempre uso de tabaco sem fumaça (aOR = 3,3, 95% CI: 1,2–9,5) foram associados a maiores chances de uso frequente no início do uso de DEFs em comparação com a idade de 12–14 anos, sexo feminino e nunca uso de DEFs, respectivamente [16].

Em adultos

Entre os adultos, 19,2% (IC 95%: 12,4–28,5) eram usuários frequentes de pelo menos um tipo de produto do tabaco no início de qualquer produto do tabaco, com taxas de uso frequente no início por tipo de produto da seguinte forma: 27,1% (95% CI: 18,6-37,7) para cigarros, 24,6% (IC 95%: 20,9-28,6) para DEFs, 20,2% (IC 95%: 13,7-28,8) para charutos, 22,0% (IC 95%: 14,8- 31,3) para narguilé, e 29,9% (IC 95%: 21,7-39,6) para tabaco sem fumaça [16].

DEFs

Parecer USP - OS 03/2022 - GGTAB (Dados Epidemiológicos) (2782292) SEI 25351.911221/2019-74 / pg. 4126

Entre os adultos, idade 18-24 (aOR = 2,8, IC 95%: 1,2-6,6) e sexo masculino (aOR = 1,9, IC 95%: 1,1-3,4) foram associados a maiores chances de uso frequente no início do uso de DEFs em comparação com 55 anos ou mais e sexo feminino, respectivamente. Raça / etnia negra não hispânica (aOR = 0,4, IC 95%: 0,2–0,8) e ter um diploma de bacharel ou maior realização educacional (aOR = 0,3, IC 95%: 0,1–0,8) foram associados a menores chances de frequência no início do uso de DEFs em comparação com raça / etnia branca não hispânica e ter menos do que o ensino médio / algum ensino médio, respectivamente [16].

Jovens de 15 a 17 anos eram mais prováveis do que jovens de 12 a 14 anos e adultos de 18 a 24 anos eram mais prováveis do que adultos mais velhos de iniciar o uso de tabaco P30D em todos os produtos. Os adultos mais velhos eram mais prováveis do que os adultos jovens, e os homens eram mais prováveis do que as mulheres, de serem usuários frequentes de DEFs na iniciação. O uso de outro produto do tabaco previu o início P30D de cada produto do tabaco [16].

Adolescentes com idades entre 12-17 anos que foram consagrados como usuários exclusivos de cigarros (≥ 100 cigarros fumados e ≤ 100 dias vaporizados), usuários de cigarros eletrônicos (CE) exclusivos (<100 cigarros fumados e >100 dias vaporizados) e usuários duplos (≥ 100 cigarros fumados e > 100 dias vaporizados), com base na exposição cumulativa ao longo da vida (n ≈ 12.500–31.000 por onda). A prevalência do uso exclusivo de cigarros diminuiu de 1999 a 2018, enquanto as prevalências de uso exclusivo de CE e duplo uso aumentaram desde sua introdução em 2009. A idade de iniciação do cigarro começou um ligeiro aumento após 2014, enquanto a idade para o uso de CE permaneceu aproximadamente constante e foi superior ao dos cigarros. Os resultados da comparação foram consistentes com o fato de os CEs não aumentarem o número de usuários adolescentes de nicotina nos Estados Unidos e, de fato, desviar os adolescentes do cigarro [17].

O uso de cigarro estabelecido diminuiu de ~ 12% dos adolescentes em 1999 para um mínimo histórico de ~ 1% dos adolescentes em 2018. O uso estabelecido de CE aumentou desde sua introdução em 2009 para um máximo histórico de ~ 2,5% de adolescentes em 2018, que ainda está abaixo do nível de

Parecer USP - OS 03/2022 - GGTAB (Dados Epidemiológicos) (2782292) SEI 25351.911221/2019-74 / pg. 4127

2014 de prevalência de uso de cigarro. O uso duplo estabelecido também aumentou desde sua introdução em 2009 para um máximo histórico de ~ 1% de adolescentes em 2018, o mesmo que o nível mínimo de prevalência de uso de cigarro em 2018. A idade de iniciação do cigarro permaneceu relativamente estável em ~ 11,7 anos de 1999 a 2012, após o qual uma tendência de aumento clara, embora de baixa magnitude, é observada [17].

Foi aplicada uma escala de 16 itens que avalia a dependência do tabaco (em uma escala de 1 a 5), previamente validada para avaliação e comparação da dependência de diversos produtos de tabaco, incluindo cigarros e cigarros eletrônicos, com uma variação avaliando a dependência residual entre usuários que pararam no passado ano [18].

Em comparações dentro do mesmo assunto entre os usuários atuais de cigarros e cigarros eletrônicos (usuários duplos), a dependência foi significativamente menor de cigarros eletrônicos em comparação com os cigarros. Enquanto 48% das pontuações para tabagismo estavam acima de 3,0 (na escala de 1 a 5), isso era verdadeiro para apenas 8% das pontuações de cigarros eletrônicos. A maioria dos escores de dependência de cigarro eletrônico (64%) foi 1,5 ou menos, sugerindo sintomas de negação de dependência, uma variação observada em <13% dos escores de dependência de cigarro. A dependência de cigarros eletrônicos também foi menor do que a dependência de fumo entre os usuários diários de cada produto e entre os usuários não diários de cada [18].

Uma análise entre indivíduos que fumaram ou usaram cigarros eletrônicos, mas não ambos, mostrou o mesmo padrão: a dependência foi menor entre os usuários de cigarros eletrônicos. Novamente, isso refletiu grandes diferenças na distribuição das pontuações, com metade dos usuários de cigarros eletrônicos pontuando ≤1,5 (na escala de 1 a 5), em comparação com 17% para os fumantes de cigarros. As pontuações para dependência de cigarro eletrônico foram menores do que para dependência de cigarro, tanto para usuários diários como não diários [18].

Parecer USP - OS 03/2022 - GGTAB (Dados Epidemiológicos) (2782292) SEI 25351.911221/2019-74 / pg. 4128

Entre os ex-usuários estabelecidos de cigarros e e-cigarros que pararam (ou seja, ex-usuários duplos), a comparação pessoal mostrou que a dependência residual foi significativamente menor em e-cigarros [18].

Um padrão semelhante foi visto na comparação entre pessoas de ex-usuários de cigarros eletrônicos e ex-fumantes que não eram ex-usuários duplos. As diferenças foram semelhantes e ligeiramente maiores quando a análise foi limitada àqueles que pararam os respectivos produtos nos últimos 3 ou 6 meses. Como esperado, os escores de dependência residual apresentaram tendência mais alta entre os desistentes mais recentes [18].

Entre os grupos examinados, o nível mais alto de dependência de cigarros eletrônicos foi relatado por usuários atuais de cigarros eletrônicos que haviam se estabelecido como fumantes, mas que pararam de fumar no ano passado. A classificação de dependência de cigarros eletrônicos foi maior do que a relatada entre usuários de cigarros eletrônicos que ainda fumavam [18].

Entre os usuários atuais, a dependência de cigarros eletrônicos foi significativamente menor do que a dependência de cigarros, em comparações dentro dos sujeitos entre usuários duplos de cigarros eletrônicos e cigarros (1,58 [SE = 0,05] vs. 2,76 [0,04]), P <0,0001), em grupos separados de usuários de cigarro eletrônico e fumantes de cigarro (1,95 [0,05] vs. 2,52 [0,02], P <0,0001), e entre usuários diários e não diários de cada produto. Entre os ex-usuários, os sintomas residuais foram significativamente mais baixos para cigarros eletrônicos do que para cigarros, tanto entre os ex-usuários duplos (1,23 [0,07] vs. 1,41 [0,06], P <0,001) e entre os usuários de um produto (1,28 [0,03] vs. 1,53 [0,03], P <0,0001). O maior nível de dependência de cigarro eletrônico foi entre usuários de cigarro eletrônico que pararam de fumar (2,17 [0,08]) [18].

A prevalência do tabagismo diminuiu consistentemente de 42,8% em 2004 para 26,4% em 2017 entre homens adultos, e de 21,1% em 2005 para 12,0% em 2017 entre estudantes masculinos do ensino médio. Entre os adultos, o uso do cigarro eletrônico diminuiu de 1,4% em 2015 para 0,8% em 2017, enquanto entre os alunos do ensino médio, aumentou de 2,5% em 2014 para 6,4% em 2017 [19].

Parecer USP - OS 03/2022 - GGTAB (Dados Epidemiológicos) (2782292) SEI 25351.911221/2019-74 / pg. 4129

O declínio relativo anual de longo prazo na taxa de tabagismo entre os alunos do último ano do ensino médio foi de -2%, enquanto depois que os e-cigarros começaram a ganhar popularidade, o declínio relativo anual foi de -10%. Em outras palavras, a prevalência do tabagismo diminuiu cinco vezes mais rápido quando os cigarros eletrônicos se tornaram populares. Realizando a mesma análise para adultos, descobrimos que a mudança de tendência depois que os e-cigarros começaram a ganhar popularidade foi negativa, mas não significativa (valor p = 0,22), o que significa que não houve uma mudança significativa em relação ao declínio relativo anual em a taxa de tabagismo observada antes de 2014 (–3%) [19].

Características do participante e uso de tabaco antes do início do uso de cigarro eletrônico

Um total de 3.000 entrevistados, na Índia, foram recrutados em números iguais (n = 375) de cada uma das 8 cidades metropolitanas. A maioria da amostra do estudo (81,4%) era composta por homens. A idade média dos entrevistados foi de 27 anos para mulheres e 30 anos para homens. A maioria deles foi educada em nível de pós-graduação ou superior. A maioria dos participantes (71,4%) teve sua primeira exposição à nicotina por meio de tabaco combustível. Em 19,1%, 1,6% relataram ter a primeira exposição à nicotina por meio de produtos farmacêuticos e 17,5% por meio de e-cigarros. A maioria dos participantes relatou fumar tabaco antes do início do uso do cigarro eletrônico e apresentava dependência de cigarro de baixa a moderada [20].

Padrões atuais de uso de tabaco

Mais da metade de todos os participantes ainda fumavam tabaco, mas a prevalência do tabagismo foi reduzida de 78,3% antes do início do uso do cigarro eletrônico para 58,4% no momento da pesquisa (teste de McNemar P <0,001); 30% daqueles que relataram fumar tabaco antes do início do uso do cigarro eletrônico pararam de fumar após o início do uso do cigarro eletrônico (ex-fumantes). O consumo diário de cigarros de tabaco foi reduzido entre aqueles que continuaram a fumar de 8 (5–10) para 5 (4–8) cigarros por dia (teste de classificação sinalizada de Wilcoxon P <0,001) [20].

Parecer USP - OS 03/2022 - GGTAB (Dados Epidemiológicos) (2782292) SEI 25351.911221/2019-74 / pg. 4130

Padrões de uso de cigarro eletrônico

Uma das principais fontes de informações sobre cigarros eletrônicos foi a família / amigos e a internet. Em média, a população do estudo estava usando cigarros eletrônicos por 20 meses, com quase metade relatando uso diário. A maioria dos cigarros eletrônicos iniciados usa dispositivos de primeira geração e pré-preenchidos. Embora esses tipos de produtos continuassem populares na época da pesquisa, uma proporção substancial também estava usando dispositivos de terceira geração e atomizadores de sistema de tanque. Garrafas recarregáveis e atomizadores pré-cheios eram o tipo de recipiente mais popular para produtos líquidos usados. Os sabores de tabaco e menta foram as escolhas mais prevalentes no início do uso do cigarro eletrônico; embora ainda popular, uma proporção substancial estava usando sabores de frutas, doces e nozes no momento da pesquisa. Quase 60% dos participantes usavam pelo menos um sabor não-tabaco / mentol, e a maioria usava pelo menos 2 tipos diferentes de sabores regularmente. Os cigarros eletrônicos foram comprados principalmente online e em lojas de rua [20].

A cessação do tabagismo foi relatada por quase um terço dos participantes fumantes, enquanto a redução do tabagismo foi relatada por mais 41,3%. Alguns relataram inicialmente pararem de fumar, mas subsequentemente voltaram a fumar, enquanto uma pequena minoria relatou aumento do consumo de fumo após o início do uso do cigarro eletrônico [20].

Os dados foram do PATH Study, um estudo de coorte longitudinal em andamento, nacionalmente representativo, de 45.971 adultos e jovens (com idade ≥ 12 anos) nos EUA, iniciado pelo NIH and Food and Drug Administration. Os dados de jovens das ondas 1 (2013–2014), 2 (2014–2015) e 3 (2015–2016) foram usados para este estudo [21].

Entre os jovens (n = 7.438), 5,3% (IC 95% = 3,1%, 8,9%) dos usuários atuais de cigarro eletrônico nas ondas 1 e 2 relataram tabagismo regular na progressão de 1 ano em comparação com 0,3% (IC 95% = 0,2%, 0,5%) entre usuários de cigarros eletrônicos não recorrentes (p <0,0001). Na progressão de 2 anos (n =

Parecer USP - OS 03/2022 - GGTAB (Dados Epidemiológicos) (2782292) SEI 25351.911221/2019-74 / pg. 4131

7.185), 8,2% (IC 95% = 3,3%, 19,1%) dos usuários atuais de cigarros eletrônicos identificados na onda 1 relataram tabagismo regular 2 anos depois em comparação com 0,8% (IC 95% = 0,6%, 1,1%) entre usuários não recorrentes de cigarros eletrônicos (p <0,0001) [21].

Nas análises de regressão logística multivariável que examinam a transição do uso atual de e-cigarros para o tabagismo regular, após o ajuste para as covariáveis, os usuários atuais de e-cigarros tinham 5,0 (IC 95% = 1,9, 12,8) vezes maior chance de fumar regularmente no modelo de progressão de 1 ano em comparação com usuários não recorrentes de cigarros eletrônicos. No modelo de progressão de 2 anos, os usuários atuais de cigarros eletrônicos tiveram 3,4 (IC 95% = 1,0, 11,5) vezes a chance de uso regular de cigarros em comparação com os usuários não recorrentes de cigarros eletrônicos. Além disso, para cada aumento de unidade no número de dias de uso de cigarro eletrônico no início do estudo, houve um aumento no número de dias de tabagismo em 0,4 (β = 0,4, IC 95% = 0,1, 0,7) [21].

Na análise de sensibilidade, da mesma forma, os usuários atuais de cigarros eletrônicos que nunca fumaram estavam em 6,1 (IC 95% = 1,1, 33,2) e 3,0 (IC 95% = 0,3, 30,8) vezes maior chance de fumar cigarros regulares tanto em 1 a 2 anos em comparação com usuários não recorrentes de cigarros eletrônicos que nunca fumaram [21].

No geral, 81,4% (80,1% –83,1%) dos estudantes dos EUA não usaram tabaco ou produto de vapor no p30d em 2018. Inversamente, a prevalência do uso de p30d de qualquer produto de tabaco ou vapor foi de 18,6% (17,2% –20,1%). O uso de qualquer produto do tabaco no p30d (excluindo produtos de vapor) foi de 11,1% (10,0% –12,3%) e o uso de qualquer produto combustível do tabaco no p30d foi de 9,7% (8,7% –10,7%). Comparando as classes de produtos individuais por uso de p30d, 13,8% (12,4% –15,3%) dos jovens usaram qualquer produto a vapor, 5,4% (4,6% –6,2%) usaram cigarros, 5,0% (4,4% –5,7%) usaram charutos, 4,1% (3,5–4,8%) usavam tabaco sem fumaça, 2,9% (2,4% – 3,4%) narguilé e 0,8% (0,6% –1,0%) cachimbo [22].

Parecer USP - OS 03/2022 - GGTAB (Dados Epidemiológicos) (2782292) SEI 25351.911221/2019-74 / pg. 4132

Em 2018, 86,2% (84,7% -87,6%) dos jovens não vaporizaram no p30d, incluindo 81,6% (80,1% -83,1%) dos jovens que não relataram o uso de qualquer produto de tabaco ou vapor no p30d, 3,8% (3,3% –4,4%) que relataram o uso de produto de tabaco combustível p30d, e 0,8% (0,6% –1,0%) que relatou o uso de produto de tabaco não combustível p30d [22].

Dentre os 6,2% que relataram uso de tabaco e vaporização simultâneos do p30d, 5,6% (4,9% -6,4%) usaram um produto de tabaco combustível e 0,6% (0,5% -0,8%) usaram um produto de tabaco não combustível. A porcentagem de "vapers" p30d virgens de tabaco é, portanto, 28,3% (26,6% -29,5%) de todos os vapers p30d; por outro lado, aqueles que usaram tabaco no passado ou estavam usando tabaco concomitantemente é de 71,7% (68,7% -75,6%) [22].

Pouco mais da metade dos jovens que relataram vaporização recente em 2018 o fizeram em cinco ou menos dias no p30d (7,0% [6,4% -7,7%]). Proporções semelhantes surgiram em 6–19 dias (3,2% [2,7% –3,7%]) e em 20 ou mais dias fora do p30d (3,6% [3,0% –4,2%]). A proporção de jovens que não tinham histórico de uso de tabaco diminuiu com a frequência de vaporização no último mês. Quarenta por cento dos jovens que vaporizaram em ≤5 dias eram virgens de tabaco (2,8% [2,4% –3,2%] da amostra total de jovens), assim como 11,1% dos jovens que vaporizaram mais de 20 dias (0,4% [0,3% –0,5%] da amostra total de jovens). Por outro lado, 60,0% e 88,9% dos jovens vaporizando em ≤5 dias e 20+ dias, respectivamente, usaram tabaco no passado ou também usaram tabaco no p30d [22].

Uma proporção maior de vapers p30d eram usuários exclusivos (7,6%; IC 95% 6,6% -8,8%) versus usuários de poli produtos p30d (6,2%; IC 95% 5,7% -6,7%, enquanto a maioria dos usuários de p30d de cigarros, charutos e tabaco sem fumaça eram usuários de poli produtos de pelo menos uma outra categoria de produto (4,8% [4,1% -5,6%], 4,0% [3,5% –4,5%], 2,4% [2,0% –3,0%], uso de poli produtos combinados em frequências). Com maior frequência de vaporização, houve menor proporção de usuários que vaporizaram exclusivamente (de 73,5% para 33,3%), enquanto o uso exclusivo de outros produtos foi relativamente semelhante entre as frequências. Para todos os

Parecer USP - OS 03/2022 - GGTAB (Dados Epidemiológicos) (2782292) SEI 25351.911221/2019-74 / pg. 4133

produtos, o uso em 1–2 dias foi o mais alto (cigarros: 2,2% [1,9% –2,6%], tabaco sem fumaça: 1,1% [0,9% –1,3%], charutos: 2,5% [2,1% –2,9%], e vaporização: 4,9% [4,4% –5,5%]) em comparação com outras frequências. Para charutos, o uso em 3-5 dias foi a segunda categoria de frequência mais prevalente em 0,8% (0,6% –0,1%), enquanto o uso diário e o uso em 3-5 dias foram amarrados em 0,9% (0,7% –1,1%) para o segundo mais prevalente entre os fumantes de cigarro. O uso diário foi a segunda categoria mais prevalente entre os usuários de tabaco sem fumaça (0,9% [0,7% –1,2%]) e “vapers” (2,4% [2,0% –2,9%]) [22].

A Pesquisa Global do Tabaco para Jovens (GYTS) é uma pesquisa transversal nacionalmente representativa, com base em escolas de alunos em séries escolares associadas com idades entre 13 e 15 anos. A GYTS é realizada em 61 países em todo o mundo [23].

O uso total de cigarros e / ou cigarros eletrônicos nunca aumentou significativamente de 46,0% em 2010 para 52,2% em 2018. Da mesma forma, os fumantes atuais combinados de cigarros e / ou usuários de cigarros eletrônicos aumentaram não significativamente de 20,7% para 27,9%. Embora os fumantes tenham parado em torno de 20% de 2010 a 2018, uma diminuição não significativa de fumantes atuais e anteriores foi observada de 2014 a 2018 e, ajustando para idade, sexo e situação de tabagismo dos pais, essa redução foi significativa (RP = 0,78; IC 95%: 0,62–0,99). O declínio foi mais acentuado nos meninos (RP = 0,63; IC 95%: 046–0,88). Em ambos os inquéritos de 2014 e 2018, a prevalência de mulheres fumantes foi maior, e a lacuna aumentou em 2018: os fumantes atuais em meninas (23,6%) eram 46% maiores do que os registrados em meninos. Fumantes frequentes eram 27% dos fumantes atuais em 2018 [23].

De 2014 a 2018, foi registrado um aumento significativo no número de usuários de cigarros eletrônicos (40% em meninos, 76% em meninas). Entre os usuários em 2018, 45% (40% dos meninos e 50% das meninas) experimentaram cigarros eletrônicos com nicotina e 42% cigarros eletrônicos sem nicotina (52% nos meninos; 31% nas meninas). Além disso, foi registrada uma duplicação dos usuários atuais de cigarros eletrônicos tanto em meninos (de 11,0% para 21,9%)

Parecer USP - OS 03/2022 - GGTAB (Dados Epidemiológicos) (2782292) SEI 25351.911221/2019-74 / pg. 4134

quanto em meninas (de 5,9% para 12,8%). Nas pesquisas de 2014 e 2018, os meninos registraram o dobro do uso atual de cigarros eletrônicos em comparação com as meninas. Em 2018, 5% dos “vapers” atuais eram usuários frequentes. Os “vapers” exclusivos de sempre ou atuais registraram um aumento significativo de quase 3 vezes de 4,0% em 2014 para 11,3% em 2018; de 2,9% em 2014 para 8,2%, respectivamente. Além disso, o declínio de 2014 a 2018 de fumantes exclusivos atuais de cigarros de tabaco foi significativo (RP = 0,69; IC de 95%: 0,53-0,91), e os usuários duplos quase dobraram (RP = 1,87; IC de 95%: 1,13-3,07) [23].

Cerca de 90% dos fumantes atuais em 2010 e cerca de 65% em pesquisas de 2014 e 2018 não foram recusados nos varejistas de tabaco a comprar cigarros devido à sua idade. Houve uma mudança na fonte de compra: comprar cigarros em varejistas de tabaco caiu pela metade, de 48,8% em 2010 para 19,7% em 2018, enquanto comprá-los em máquinas de venda automática aumentou para 15,3% em 2018. Três em cada 4 usuários atuais de cigarros eletrônicos (76%) não foram recusados a comprar cigarros eletrônicos ou produtos de recarga em lojas devido à sua idade em 2018. Os usuários atuais adquiriam cigarros eletrônicos em lojas especializadas (10,2%) e varejistas de tabaco (4,0%), ou por meio de amigos ou parentes (78,8%). Poucos usuários adquiriram o cigarro eletrônico pela internet (3,1%) [23].

Este estudo transversal foi realizado entre 20 e 25 de setembro de 2019 em uma amostra nacional representativa de 1.011 indivíduos com 15 anos ou mais na Polônia. A prevalência de tabagismo foi de 19,2% no sexo feminino e 25,8% no masculino (p = 0,01). Em relação ao sexo feminino, as maiores prevalências de tabagismo foram observadas entre 30 a 39 anos e 50 a 59 anos. As mulheres divorciadas fumavam com mais frequência, em comparação com as casadas, solteiras ou viúvas (p = 0,001). As mulheres que moravam em cidades entre 20.000 e 500.000 cidadãos eram as que mais fumavam (p <0,01). Para os homens, a maior prevalência de tabagismo foi observada na faixa etária de 40 a 49 anos. Entre homens e mulheres, aqueles com formação profissional fumaram com maior frequência em comparação aos participantes com ensino fundamental, médio ou superior (p <0,05) [24].

Parecer USP - OS 03/2022 - GGTAB (Dados Epidemiológicos) (2782292) SEI 25351.911221/2019-74 / pg. 4135

Entre os participantes, 21,0% eram fumantes diários atuais de tabaco, 1,3% eram fumantes ocasionais de tabaco e 67,0% eram não fumantes. Observou-se maior proporção de fumantes diários entre os homens do que entre as mulheres (24,4% vs. 18,0%; p <0,0001). A maioria dos fumantes diários (76,5%) fumava cigarros regulares e 21,6% fumava cigarros enrolados à mão. Cigarros “slim” ou mentolados foram fumados por 6,1% e 5,2%, respectivamente. As mulheres fumavam cigarros “slim” (11,6% vs. 1,7%; p = 0,003) ou mentol (8,4% vs. 2,5%; p = 0,04) com mais frequência do que os homens. Produtos de tabaco aquecidos eram usados por 1,9% dos fumantes diários (0,4% de todos os participantes). Além disso, apenas 0,6% de todos os participantes usavam tabaco sem fumaça. A idade média de início do tabagismo diário foi de 19,6 ± 4,6. As mulheres começaram a fumar mais tarde que os homens (20,5 ± 4,4 anos vs. 19,1 ± 4,5 anos; p = 0,01). Os participantes que fumavam diariamente fumam em média 15 cigarros regulares por dia, sem diferenças significativas (p> 0,05) entre homens e mulheres. A maioria dos participantes nunca experimentou um cigarro eletrônico (96,0%). O uso de cigarros eletrônicos foi declarado por 4,0% e 1,4% dos usuários atuais. Entre os usuários atuais de e-cigarros, 28,6% (n = 4) também fumavam cigarros diariamente (duplo uso). Os homens experimentaram cigarros eletrônicos (5,6%) com mais frequência do que as mulheres (3,0%; p = 0,04). A prevalência mais alta de sempre e do uso atual de cigarros eletrônicos foi observada na cidade entre 100.000–500.000 residentes e nas maiores cidades acima de 500.000 residentes [24].

Diversas características, como idade entre 30 a 49 anos, menor nível educacional e morar em uma cidade de médio porte (entre 20.000 e 500.000 residentes), foram significativamente associadas ao tabagismo diário atual entre os poloneses. Participantes com idade entre 20–29 anos (OR = 3,08; IC 95%: 1,09–8,68; p <0,05) ou 30–39 anos (OR = 3,43; IC 95%: 1,29–9,16; p <0,05), bem como aqueles que vivem em uma cidade entre 100.000 e 500.000 residentes (OR = 6,75; IC 95%: 2,65–17,18; p <0,001) ou em uma cidade acima de 500.000 residentes (OR = 3,56; IC 95%: 1,17–10,91; p <0,05) tiveram muito maior chance de uso de cigarro eletrônico [24].

Parecer USP - OS 03/2022 - GGTAB (Dados Epidemiológicos) (2782292) SEI 25351.911221/2019-74 / pg. 4136

Foi realizada uma análise transversal usando dados do Suplemento de Uso de Tabaco de 2014-2015 para a Pesquisa da População Atual (TUS-CPS), uma pesquisa nacionalmente representativa de adultos não institucionalizados nos Estados Unidos [25].

Na amostra geral, 44,8% da amostra tinha 50 anos ou mais, 51,9% eram mulheres, 64,9% eram brancos não hispânicos, 31,9% receberam um diploma de bacharel e 32,1% relataram ≥ $ 75.000 de renda familiar anual. Em comparação com a amostra geral, os fumantes atuais eram mais velhos (40,4% tinham 50 anos ou mais) e eram mais propensos a serem mulheres (46,2%), brancos não hispânicos (71,1%), com renda familiar anual mais baixa (17,6% tinham renda familiar anual ≥ $ 75.000) e tinham um nível de escolaridade inferior (12,2% receberam um diploma de bacharelado). Além disso, os fumantes atuais que fizeram uma tentativa de parar de fumar no ano anterior tinham características semelhantes aos fumantes atuais gerais, exceto que eram mais jovens (32,3% tinham 50 anos ou mais) e eram mais racialmente diversos (58,1% eram brancos não hispânicos) [25].

No geral, 2,8% (n = 639 sem peso) dos fumantes adultos nos Estados Unidos relataram o uso diário de DEFs, e 4,7% (n = 421 sem peso) daqueles que fizeram uma tentativa de parar de fumar no ano anterior relataram o uso diário de DEFs. A prevalência do uso diário de DEFs foi baixa entre os fumantes atuais de cigarros em geral (1–6%) e aqueles que tentaram parar de fumar no último ano (2–9%). As regressões logísticas multivariadas ponderadas mostraram que negros e hispânicos não hispânicos eram menos propensos do que brancos não hispânicos a usar DEFs diariamente entre os fumantes atuais e aqueles que haviam feito uma tentativa de parar no ano anterior ($p < 0,05$). Entre os fumantes atuais, aqueles com 50 anos ou mais eram menos propensos do que aqueles com 18–24 anos a relatar o uso diário de DEFs ($p < 0,05$). Não foram observadas associações significativas entre sexo, renda, escolaridade e uso diário de DEFs ($p > 0,05$) [25].

Os dados foram utilizados na Pesquisa de Estudantes Canadenses sobre Tabaco, Álcool e Drogas de 2016–2017 (CSTADS), uma pesquisa bienal,

Parecer USP - OS 03/2022 - GGTAB (Dados Epidemiológicos) (2782292) SEI 25351.911221/2019-74 / pg. 4137

transversal e baseada na escola de uma amostra generalizável de alunos com a intenção de rastrear substâncias adolescentes e jovens comportamento de uso[26].

A análise incluiu 51.661 alunos do 7º ao 12º ano. A maioria dos alunos, 94% (IC 95% = 93,1%, 94,5%), relatou não ter fumado cigarros nos últimos 30 dias. Aproximadamente 6,2% (IC 95% = 5,5%, 6,9%) dos alunos relataram ter fumado um cigarro pelo menos uma vez nos 30 dias anteriores à pesquisa. Para frequência de uso de cigarro (representado como o número de dias no último mês que os alunos fumaram cigarros), 2,6% (IC 95% = 2,2%, 3,0%) fumaram pelo menos 11 dias nos últimos 30 dias e 2% (IC de 95% = 1,7%, 2,4%) fumou pelo menos 21 dias nos últimos 30 dias. Para o uso de cigarros eletrônicos, 11% relataram o uso de cigarros eletrônicos nos últimos 30 dias, com a maioria dos alunos relatando uso entre 1 e 3 dias nos últimos 30 dias. O uso por 2–3 dias nos últimos 30 dias foi de 2,7%, 4–5 dias foi de 1,2% e 21–30 dias foi de 1,6%. No geral, 89% (IC 95% = 88,1%, 90%) dos alunos não relataram uso de cigarro eletrônico nos últimos 30 dias [26].

Entre os alunos que não fumaram cigarros nos últimos 30 dias, 92% (IC 95% = 91,1%, 92,8%) não relataram nenhum uso de cigarro eletrônico nos últimos 30 dias. Além disso, os não fumantes relataram usar cigarros eletrônicos por 1 dia (3,2%), 2-3 dias (2,1%) e 4-5 dias (0,9%) nos últimos 30 dias. Cerca de 0,8% (IC 95% = 0,6%, 1%) dos adolescentes não fumantes usaram cigarros eletrônicos por pelo menos 21 dias. Dos que fumaram cigarros pelo menos uma vez nos últimos 30 dias, 44,7% (IC 95% = 88,1%, 90%) não usaram cigarros eletrônicos nos últimos 30 dias anteriores, 11,9% (IC 95% = 9,6% , 14,2%) usaram e-cigarros por 2–3 dias, e 14,2% (95% CI = 11,6%, 16,8%) usaram e-cigarros por 21–30 dias. Dos adolescentes fumantes de cigarros que fumaram cigarros por pelo menos 11 dias dos últimos 30 dias, 10,5% (IC 95% = 8,2%, 12,7%) usaram cigarros eletrônicos por 2–3 dias e 16,7% (IC 95% = 13 %, 20,4%) usaram cigarros eletrônicos por 21-30 dias. Da mesma forma, entre os fumantes que fumaram cigarros por pelo menos 21 dias, 10,5% (IC 95% = 7,7%, 13,3%) usaram cigarros eletrônicos por 2–3 dias e 17,1% (IC 95% = 13%, 21,3%) usou cigarros eletrônicos por 21-30 dias [26].

Parecer USP - OS 03/2022 - GGTAB (Dados Epidemiológicos) (2782292) SEI 25351.911221/2019-74 / pg. 4138

O uso de cigarro eletrônico foi significativamente associado ao tabagismo no último mês. Aqueles que usaram cigarros eletrônicos com mais frequência no mês anterior eram mais propensos a ter fumado cigarros pelo menos uma vez no mês anterior, em comparação com aqueles que usaram cigarros eletrônicos por 1 dia (AOR de 2–3 dias = 1,58, IC = 1,16 –2,16; 4–5 dias AOR = 2,28, IC = 1,55–3,37; 6–10 dias AOR = 2,71, IC = 1,81–4,04; 11–20 dias AOR = 2,28, IC = 1,58–3,28; 21–30 dias AOR = 4,83, CI = 3,33–7,01). Os alunos que não usaram e-cigarros foram menos propensos a ter fumado cigarros pelo menos uma vez quando comparados com aqueles que usaram e-cigarros por 1 dia (AOR = 0,24, IC = 0,20–0,29). Da mesma forma, o uso mais frequente de cigarros eletrônicos foi positivamente associado a maiores chances de fumar quando limiares mais altos para fumantes de cigarros foram usados (fumou pelo menos 11 dias ou 21 dias nos últimos 30 dias antes da pesquisa) [(26)].

Uma análise posterior foi conduzida separadamente para homens (n = 25.685) e mulheres (n = 25.976), controlando por nível de escolaridade, exposição ao fumo em veículos, status socioeconômico, área de estar e região de residência; esta análise revelou resultados significativos, especialmente para o sexo feminino. Mulheres que usaram cigarros eletrônicos com mais frequência no mês anterior tinham maior probabilidade de ter fumado cigarros pelo menos uma vez no mês anterior em comparação com aquelas que usaram cigarros eletrônicos por 1 dia (AOR de 2–3 dias = 1,66, IC = 1,19 , 2,32; 4–5 dias AOR = 2,50, CI = 1,65, 3,79; 6–10 dias AOR = 2,68, CI = 1,69, 4,22; 11–20 dias AOR = 2,31, CI = 1,42, 3,74; 21–30 dias AOR = 4,07, CI = 2,52, 6,56). Mulheres que usaram cigarros eletrônicos com mais frequência no mês anterior tiveram maior probabilidade de ter fumado cigarros pelo menos 11 dias no mês anterior em comparação com aquelas que usaram cigarros eletrônicos por 1 dia (AOR de 2–3 dias = 1,51, IC = 0,88, 2,59; 4–5 dias AOR = 2,53, CI = 1,54, 4,15; 6–10 dias AOR = 1,80, CI = 1,03, 3,14; 21–30 dias AOR = 5,00, CI = 2,94, 8,53). Mulheres que usaram cigarros eletrônicos com mais frequência no mês anterior tiveram maior probabilidade de ter fumado cigarros pelo menos 21 dias no mês anterior, em comparação com aquelas que usaram cigarros eletrônicos por 1 dia (4-5 dias AOR = 2,23, IC = 1,36, 3,67; 6–10 dias AOR = 1,96, CI = 1,06, 3,62; 21–30 dias

Parecer USP - OS 03/2022 - GGTAB (Dados Epidemiológicos) (2782292) SEI 25351.911221/2019-74 / pg. 4139

AOR = 4,68, CI = 2,71, 8,08). Homens que usaram cigarros eletrônicos com mais frequência no mês anterior tiveram maior probabilidade de ter fumado cigarros pelo menos uma vez no mês anterior em comparação com aqueles que usaram cigarros eletrônicos por 1 dia (AOR de 4–5 dias = 2,08, IC = 1,19 , 3,62; 6–10 dias AOR = 2,66, CI = 1,55, 4,56; 11–20 dias AOR = 2,24, CI = 1,40, 3,58; 21–30 dias AOR = 4,98, CI = 3,15, 7,88). Homens que usaram cigarros eletrônicos por 11-20 dias tiveram maior chance de fumar cigarros por pelo menos 11 dias (AOR = 1,97, IC = 1,11, 3,50). Homens que usaram cigarros eletrônicos por 21-30 dias tiveram maiores chances de fumar cigarros pelo menos 11 dias (AOR = 3,39, CI = 2,00, 5,76) e pelo menos 21 dias (AOR = 3,13, CI = 1,81, 5,43) [(26)].

Este estudo transversal foi realizado entre 4 e 7 de março de 2022, em uma amostra nacional representativa de 1.090 indivíduos com 18 anos ou mais na Polônia. A análise foi baseada em respostas a formulários de pesquisa recebidos de 1.090 indivíduos (52,6% mulheres), com idade média de 45,2 x 16,2 (18–84) anos. A prevalência de tabagismo foi de 28,8% (27,1% no sexo feminino e 30,8% no masculino; p = 0,2). O tabagismo diário atual foi declarado por 22,9% das mulheres e 26,5% dos homens (p = 0,2). Além disso, 4,2% das mulheres e 4,3% dos homens eram fumantes ocasionais atuais (p = 0,8). Entre as mulheres, não houve diferenças significativas na prevalência de tabagismo por fatores socioeconômicos. Entre os homens, houve diferenças significativas na prevalência de tabagismo por estado civil, filhos, escolaridade, situação ocupacional, bem como situação financeira (p < 0,05). A maioria dos fumantes atuais (62,1%) fumava cigarro comum e um quarto (25,2%) fumava cigarro de enrolar. Homens fumavam mais cigarros de enrolar do que mulheres (34,6% vs. 15,5%, respectivamente; p < 0,001). Além disso, quase um quarto dos fumantes atuais fumavam cigarros finos (30,3% das mulheres e 18,9% dos homens; p = 0,02). Aproximadamente 5% dos fumantes atuais fumavam charutos, cigarrilhas ou cachimbo, sendo que os homens em relação às mulheres declararam mais frequentemente (p < 0,05) o uso desses produtos derivados do tabaco. Os fumantes atuais fumavam em média 12 cigarros normais por dia, sem diferenças significativas (p > 0,05) por sexo. Aqueles fumantes que fumavam cigarros enrolados à mão fumavam uma média de 13,3 cigarros enrolados à mão por dia[86].

Parecer USP - OS 03/2022 - GGTAB (Dados Epidemiológicos) (2782292) SEI 25351.911221/2019-74 / pg. 4140

A prevalência geral de uso duplo foi de 4,4% (n = 48), em que 2,0% (n = 22) eram usuários de cigarro duplo/e-cigarro, 2,2% (n = 24) eram usuários de cigarro duplo/tabaco aquecido e 0,2% (n = 2) eram usuários duplos de cigarro eletrônico/tabaco aquecido. Além disso, 1% (n = 11) eram usuários triplos (uso diário de tabaco, cigarro eletrônico e tabaco aquecido)[86].

Este estudo transversal foi realizado entre estudantes de graduação da Universidade de Sarajevo, na Bósnia e Herzegovina. Os dados do estudo foram coletados de 22 a 26 de janeiro de 2020 antes do aparecimento do primeiro caso de COVID-19 no país. No total, 637 indivíduos completaram o questionário. Após a exclusão de 32 sujeitos que não se enquadravam nos critérios de inclusão, a amostra final foi de 605 sujeitos. A amostra do nosso estudo era predominantemente feminina (N=429, 70,9%); cursando ciências médicas (N=363, 60,0%); 3º ano de estudo (N=159, 26,3%); provenientes do cantão de Sarajevo (N=224, 37,0%) e residentes em ambiente urbano (N=514, 84,9%). A idade média dos indivíduos foi de 22 anos (25º e 75º percentil, respectivamente, 20 e 23 anos), com uma variação de 18 a 37 anos[91].

Dos 605 alunos envolvidos no estudo, 235 (38,8%) eram fumantes atuais e 101 (43,0%) fumaram todos os dias nos últimos 30 dias. Estudantes fumantes geralmente consumiam de 1 a 10 cigarros por dia (N=152, 64,7%) e usavam cigarros de sabor light (N= 101, 42,9%). Apenas 23 (9,8%) fumantes relataram fumar cigarros mentolados. Ser do sexo feminino (OR=0,539, p=0,002), ter menos anos de estudo (1º e 2º) (OR=0,805, p=0,024) e residir em meio rural (OR=0,335, p<0,001) estiveram associados à diminuição de risco para o consumo de cigarro, enquanto a idade avançada (+22 anos) (OR=1,287, p<0,001) aumentou o mesmo risco. A maioria dos fumantes (N=173, 73,6%) considerou deixar de fumar, com 122 (51,9%) a referir que tentaram deixar de fumar 1-5 vezes no último ano com um período de abstinência habitual superior a 30 dias (N=120, 51,1 %). Em geral, metade dos fumantes (N=122, 51,9%) pretende parar de fumar. Fumantes (N = 63, 26,8%) relataram ter sido aconselhados por seus clínicos gerais (GPs) ou dentistas a parar de fumar devido a vários problemas de saúde[91].

Parecer USP - OS 03/2022 - GGTAB (Dados Epidemiológicos) (2782292) SEI 25351.911221/2019-74 / pg. 4141

O National Youth Tobacco Survey (NYTS) é uma pesquisa transversal de alunos do ensino fundamental e médio da 6ª à 12ª série (48,9% do sexo feminino; idade média: 13 anos) nos EUA. As análises foram baseadas em sete anos de pesquisas transversais repetidas de 2014 a 2020, com amostras totais variando de 98.454 a 132.003. Aproximadamente <4% dos valores estavam faltando no NYTS. Descrições detalhadas das características da amostra e procedimentos de coleta são relatadas em outro lugar. Ambos os conjuntos de dados mostraram uma diminuição na prevalência do tabagismo regular e um aumento na prevalência do uso regular de CE. De 2014 a 2020, os resultados do NYTS mostraram que a probabilidade de fumar regularmente caiu de 27,8% para 6,7% entre os jovens que usavam CE regularmente (mudança relativa de 75,8%; $p < 0,001$), de 9,6% para 2,5% entre os jovens que usam CE ocasionalmente (mudança relativa de 74,0%; $p < 0,001$) e de 0,8% para 0,1% entre os jovens que se abstiveram de usar CE nos últimos 30 dias (mudança relativa de 87,5%; $p < 0,001$). Da mesma forma, de 2014 a 2018, os resultados do MTF mostraram que a probabilidade de fumar regularmente caiu de 3,7% para 1,6% (mudança relativa de 56,8%, $p < 0,001$) entre os jovens que se abstiveram do uso de CE, de 19% para 7,3%. (mudança relativa de 61,6%, $p < 0,001$) entre os jovens que usam CE ocasionalmente e de 31,8% para 10,6% (mudança relativa de 66,7%, $p < 0,001$) entre os jovens que usam CE regularmente nos últimos 30 dias. Os resultados para os mesmos períodos em ambos os conjuntos de dados mostraram padrões semelhantes de comportamento fumante entre status de uso de CE como o período prolongado[93].

Questão 2

Qual a prevalência e a incidência de uso de DEF nos países nos quais tais dispositivos são permitidos? Houve variação da prevalência pré e pós início da comercialização destes produtos?

Há preocupações com o aumento da vaporização entre os jovens norte-americanos. Nos EUA em 2019, um quinto dos alunos do 10º ano e um quarto dos alunos do 12º ano relataram usar cigarros eletrônicos nos últimos 30 dias.

Parecer USP - OS 03/2022 - GGTAB (Dados Epidemiológicos) (2782292) SEI 25351.911221/2019-74 / pg. 4142

Até que ponto aumentos semelhantes foram observados em países com ambientes regulatórios diferentes, como Canadá e Inglaterra, é uma questão importante. Em 2018, o Canadá afrouxou as restrições à venda e comercialização de e-cigarros contendo nicotina, enquanto os E-cigarros na Inglaterra estão sujeitos a uma abordagem mais abrangente dos regulamentos do que no Canadá ou nos EUA [27].

Pesquisas online transversais repetidas foram realizadas em julho e agosto de 2017, agosto e setembro de 2018, e agosto e setembro de 2019. Amostras nacionais de jovens de 16 a 19 anos no Canadá (n = 12.018), Inglaterra (n = 11 362), e os EUA (n = 12 110) foram recrutados por meio do Nielsen Consumer Insights Global Panel [27].

O uso relatado de cigarros eletrônicos e medidas de tabagismo foram categorizados em uso nos últimos 30 dias, na semana anterior e em pelo menos 20 dos últimos 30 dias. Os pesos da amostra pós-estratificação foram calculados para cada país, com base na idade, sexo, região geográfica e raça / etnia (apenas nos EUA); além disso, para garantir a comparabilidade da amostra ao longo dos anos, as ondas 2 (2018) e 3 (2019) foram calibradas de volta aos níveis da onda 1 (2017) para o status do aluno (aluno versus outro) e notas escolares (não declarado ou <70%, 70% -79%, 80% -89% ou 90% - 100%), e usou-se a Pesquisa Nacional de Tabaco para Jovens nos EUA e Pesquisa de Estudantes Canadenses sobre Tabaco, Álcool e Drogas no Canadá para calibrar a tendência ao longo do tempo para fumar nos últimos 30 dias [27].

A prevalência de DEFs aumentou entre 2018 e 2019 em todos os 3 países, mas foi substancialmente mais prevalente no Canadá e nos EUA em comparação com a Inglaterra. A vaporização foi substancialmente maior entre indivíduos que relataram fumar do que outros entrevistados em todos os 3 países, embora aumentos entre 2017 e 2019 tenham sido observados em todos os subgrupos para a maioria das medidas nos EUA e Canadá, incluindo entre aqueles que relataram nunca fumar (por percentagens ponderadas; por exemplo, naqueles que relataram nunca vaporizar: Canadá: 2017, 13,5%; 2019, 24,5%; P <0,001; EUA: 2017, 13,1%; 2019, 25,4%; P <0,001), fumar experimentalmente (por

Parecer USP - OS 03/2022 - GGTAB (Dados Epidemiológicos) (2782292) SEI 25351.911221/2019-74 / pg. 4143

exemplo, em aqueles que relataram ter vaporizado nos últimos 30 dias: Canadá: 2017, 18,2%; 2019, 37,6%; P <0,001; EUA: 2017, 24,4%; 2019, 36,7%; P <0,001), e atualmente fumando (por exemplo, naqueles que relataram vaporização na semana anterior: Canadá: 2017, 28,8%; 2019, 44,7%; P = 0,006; EUA: 2017, 36,3%; 2019, 54,7%; P = 0,002) [27].

A proporção de jovens que alguma vez vaporizou e / ou fumaram aumentou entre 2017 e 2019 no Canadá (de 41,1% para 48,0%; P <0,001) e nos EUA (de 41,2% para 50,4%; P <0,001), mas não na Inglaterra. O mesmo padrão foi observado para vaporizar e / ou fumar mais recentemente e frequentemente, com aumentos significativos entre 2017 e 2019 nos EUA e Canadá, mas não na Inglaterra, para uso nos últimos 30 dias (EUA: de 16,1% para 21,3% ; Canadá: de 15,1% para 21,6%), na semana anterior (EUA: de 11,7% para 15,3%; Canadá: de 10,5% para 16,2%) e em 20 ou mais dias no último mês (EUA: de 5,5% a 8,7%; Canadá: de 5,6% para 8,0%) (P <0,001 para todas as medidas) [27].

Entre os alunos do ensino médio nos EUA em 2019, um total de 50,1% (IC95%: 48,1–52,2) já havia usado dispositivos eletrônicos de fumar (DEFs), e 24,1% (IC: 21,3–27,0) já havia experimentado fumar cigarros. A prevalência de uso atual foi de 32,7% para produtos eletrônicos a vapor, 6,0% para cigarros, 5,7% para charutos e 3,8% para fumo sem fumaça. Além disso, 36,5% dos alunos já haviam usado algum produto de tabaco e 8,2% haviam usado dois ou mais produtos de tabaco. A prevalência do uso de produtos do tabaco variou por grupos demográficos, sendo o uso atual de cigarros, charutos, tabaco sem fumaça e dois ou mais produtos do tabaco maior entre os alunos do sexo masculino do que do feminino [14].

A prevalência do uso atual de DEFs, cigarros, qualquer produto de tabaco e dois ou mais produtos do tabaco era maior entre alunos brancos e hispânicos do que entre alunos negros, e a prevalência de produtos eletrônicos de vapor e qualquer uso de produtos de tabaco era maior entre alunos brancos do que hispânicos. A prevalência de uso atual de charutos foi maior entre os alunos ≥18 anos do que aqueles com 16 ou 17 anos e aqueles com idade ≤15 anos. Para todos os outros

Parecer USP - OS 03/2022 - GGTAB (Dados Epidemiológicos) (2782292) SEI 25351.911221/2019-74 / pg. 4144

produtos individuais, qualquer produto do tabaco e dois ou mais produtos do tabaco, a prevalência aumentou em cada categoria de idade [14].

Em 2019, entre os 32,7% dos usuários de DEFs, 32,6% eram usuários frequentes; entre os 5,7% fumantes atuais de cigarros, 22,2% eram usuários frequentes; entre os 3,8% fumantes atuais de charutos, 18,4% eram usuários frequentes; e entre os 6,0% atuais usuários de produtos do tabaco sem fumaça, 28,5% eram usuários frequentes [14].

Em 2 anos, entre os atuais usuários de DEFs, ocorreu um aumento significativo no uso frequente (de 25,1% para 32,6%), e entre os fumantes de cigarros, ocorreu uma diminuição significativa no uso frequente (de 30,0% para 22,2%). Não foram observadas mudanças significativas no uso frequente de tabaco sem fumaça ou charutos entre os usuários desses produtos [14].

Durante 2017–2019, ocorreu um aumento significativo no uso atual de DEFs (de 13,2% para 32,7%) e de qualquer uso de tabaco (de 19,5% para 36,5%). Durante 2017–2019, diminuições significativas foram observadas no consumo atual de cigarros (de 8,8% para 6,0%), no consumo atual de charutos (de 8,0% para 5,7%) e no uso atual de tabaco sem fumaça (de 5,5% para 3,8%). Nenhuma mudança ocorreu no uso de dois ou mais produtos de tabaco durante 2017–2019[14].

Em amostra (cidade de Ontário entre 2013–2014 e 2018–2019), a prevalência de E-cigarro usado em algum momento e o uso atual aumentaram entre todas as classes, ambos os sexos e todas as etnias. Sendo que, 7,6% dos alunos relataram usar cigarros eletrônicos em 2013–2014, mas em 2018–2019, 25,7% dos alunos relataram usar cigarros eletrônicos (um aumento de 238%). Geralmente, em todos os momentos, o uso de cigarros eletrônicos foi maior entre homens e alunos da 12ª série e mais baixo entre mulheres, alunos da 9ª série e alunos asiáticos [15].

Quando estratificado pelo status de tabagismo, a prevalência de E-cigarros e o uso atual aumentaram entre todos os grupos. No geral, em relação a 2015-2016,

Parecer USP - OS 03/2022 - GGTAB (Dados Epidemiológicos) (2782292) SEI 25351.911221/2019-74 / pg. 4145

os alunos tinham maiores chances de usar cigarros eletrônicos em 2017-2018 (OR = 1,54, IC de 95% 1,43-1,67) e 2018-2019 (OR = 2,81, IC 95% 2,60–3,03). Da mesma forma, em relação a 2013–2014, os alunos tinham maiores chances de usar cigarros eletrônicos em 2017–2018 (OR = 3,20, IC 95% 2,84–3,61) e 2018–2019 (OR = 6,33, IC 95% 5,67–7,08) [15].

Os estudos de prevalência indicam que os comportamentos de vaporização variam amplamente na região geográfica. Em uma amostra de fumantes de cigarros de 14 países, os pesquisadores observaram diferenças marcantes no conhecimento dos produtos de vaporização entre os países; o uso atual variou de 0% na Zâmbia a 17,2% na Inglaterra e o uso diário variou de 0% na Zâmbia e Bangladesh a 9,4% na Inglaterra. Para comparar o uso de cigarros eletrônicos ao tabagismo, examinou-se o uso entre adolescentes franceses; 16,8% relataram o uso de cigarro eletrônico, enquanto 34,1% relataram tabagismo [28].

Nos Estados Unidos, descobriram que 27,5% dos alunos do ensino superior (4,1 milhões) e 10,5% dos alunos do ensino médio (1,2 milhão) relataram usar cigarros eletrônicos há mais de 30 dias em 2019. Avaliaram as tendências no uso de cigarros eletrônicos de 2014 a 2018, e entre jovens e adultos jovens, o uso aumentou (5.1, 5.2, 4.7, 5.2, 7.6%), no entanto, o uso não se alterou entre os adultos de meia-idade e diminuiu nos idosos. A Pesquisa Global do Tabaco para Jovens, conduzida na Itália, estimou a prevalência de vaporização entre adolescentes de 13 a 15 anos e descobriu que o uso dobrou entre 2010 e 2018 tanto para meninos (11,0–21,9%) quanto para meninas (5,9–12,8%). Outros estudos também encontraram taxas aumentadas de iniciação à vaporização entre jovens não fumantes ao longo do tempo e aumento do uso de marcas populares no Canadá e no Reino Unido [28].

A variação geográfica na prevalência de “vaping” pode ser em parte influenciada pela disponibilidade de cigarros eletrônicos e exposição à publicidade. Descobriram que a maioria dos usuários adultos de cigarros eletrônicos no Canadá e nos Estados Unidos comprou vapers em lojas de vapers, enquanto a maioria dos vapers no Reino Unido comprou seus produtos em outros locais de varejo e a maioria dos vapers na Austrália comprou de fontes online. Os jovens

Parecer USP - OS 03/2022 - GGTAB (Dados Epidemiológicos) (2782292) SEI 25351.911221/2019-74 / pg. 4146

do Reino Unido que participaram da Pesquisa Internacional de Controle do Tabaco em Quatro Países sobre Tabagismo e Vaping relataram com mais frequência a exposição após 30 dias a anúncios de vaporização (83%), seguidos por aqueles nos Estados Unidos (81%) e Canadá (74%). A exposição a anúncios de ponto de venda foi menos prevalente entre os jovens no Canadá em comparação com os jovens do Reino Unido / EUA. A exposição do anúncio nas redes sociais não difere geograficamente. O país de residência também pareceu influenciar se os usuários notaram as advertências de saúde nos cigarros eletrônicos; Os usuários de cigarros eletrônicos no Reino Unido, onde os rótulos de advertência são obrigatórios, eram menos propensos a notar rótulos de advertência de saúde do que os usuários no Canadá, onde rótulos de advertência não são obrigatórios [28].

Dos 36 170 alunos que participaram de 2018– 2019, 16,8% (n = 6088) relataram o uso de cigarros eletrônicos ou canetas vaporizadoras nos últimos 30 dias. Para todas as características demográficas, os indivíduos que relataram uso de cigarros eletrônicos nos últimos 30 dias diferiram significativamente daqueles que não o fizeram. É importante ressaltar que os usuários atuais têm maior probabilidade de serem jovens do sexo masculino, brancos, que vivem no campus, em comparação com os alunos que não relataram o uso atual de cigarros eletrônicos [28].

Os alunos que usaram cigarros eletrônicos foram mais propensos a relatar o uso de álcool nos últimos 14 dias do que os não usuários e foram duas vezes mais propensos a relatar o consumo excessivo de álcool nos últimos 14 dias. Os alunos que endossam o uso de cigarros eletrônicos também têm maior probabilidade de endossar o uso de todas as outras substâncias nos últimos 30 dias. Alunos que usam cigarros eletrônicos têm aproximadamente 10 vezes mais probabilidade de usar estimulantes prescritos não medicamente, quatro vezes mais probabilidade de usar maconha e cinco vezes mais probabilidade de usar cigarros do que não usuários [28].

Entre aqueles que endossaram o uso de cigarros eletrônicos nos últimos 30 dias, 86,5% relataram a última vaporização do líquido eletrônico contendo nicotina ou

Parecer USP - OS 03/2022 - GGTAB (Dados Epidemiológicos) (2782292) SEI 25351.911221/2019-74 / pg. 4147

maconha. Aproximadamente um em cada sete alunos (13,5%) relatou a última vaporização ‘apenas aromatização’ ou ‘qualquer vaporização’ e foram excluídos desta parte da análise. Dos que relataram a última vaporização de nicotina ou maconha, 81,8% dos estudantes vaporizaram nicotina e 18,2% dos estudantes vaporizaram maconha. Aqueles que relataram a última vaporização de nicotina, em vez de maconha, eram mais propensos a serem jovens, homens brancos que viviam no campus e menos propensos a serem estudantes universitários da primeira geração [28].

Em amostra de 395 usuários de cigarros eletrônicos e fumantes, 282 (71,4%) eram fumantes consecutivos em um serviço de cessação do tabagismo (SCS) pela primeira vez para a cessação do tabagismo e 113 (28,6%: 90 fumantes atuais e 22 ex-fumantes) foram incluídos entre os usuários de cigarro eletrônico. No geral, 49 (12,4%) eram usuários regulares de cigarros eletrônicos, 37 (9,4%) eram usuários ocasionais e 309 (78,2%) eram usuários anteriores; 368 (93,4%) eram fumantes atuais e 26 (6,6%) eram ex-fumantes. A amostra incluiu 211 (53,6%) homens e 183 (46,4%) mulheres, com média de idade de 51,3 anos (DP, 13,0) [29].

O número médio de cigarros tradicionais fumados por dia foi de 22,0 (DP, 10,1), a duração média do tabagismo foi de 34,4 anos (DP, 13,3) e o Teste de Fagerström médio para Dependência de Nicotina (FTND) foi de 5,7 (DP, 1,9). A dependência da nicotina foi de baixa a intermediária (ou seja, FTND <6) para 41,0% dos fumantes, alta (ou seja, 6-7) para 41,5% e muito alta (⩾8) para 18,4%. Ao todo, 95,9% dos usuários de cigarro eletrônico já utilizaram um dispositivo recarregável e 93,8% consumiram líquidos com nicotina. A duração média do uso de cigarro eletrônico foi de 3,7 meses (DP, 6,3); 66,6% dos usuários antigos e 44,9% dos usuários regulares haviam usado o cigarro eletrônico por menos de 3 meses. O número médio de tragadas por dia foi de 86,4 (DP, 203,4) para usuários sempre e 121,6 (DP, 146,6) para usuários regulares de cigarros eletrônicos [29].

A maioria dos usuários comprou cigarros eletrônicos em lojas de “vaper” (76,6%), consumiu 1 único líquido (77,0%) e fez uso de cigarro eletrônico em

Parecer USP - OS 03/2022 - GGTAB (Dados Epidemiológicos) (2782292) SEI 25351.911221/2019-74 / pg. 4148

sessões curtas (68,8%). Entre os usuários de cigarro eletrônico alguma vez, 71,5% usaram em pelo menos 1 ambiente sem fumo: 53,7% no local de trabalho, 49,5% em restaurantes ou bares e 33,5% em estações de trem / metrô ou aeroportos. Considerando os locais privados fechados, 88,9% usavam cigarro eletrônico em casa, 70,8% em casa de amigos ou parentes e 58,6% em carros particulares. Entre os que usaram cigarro eletrônico em veículo particular, 5,9% o fizeram na presença de crianças. O uso de cigarros eletrônicos em pelo menos 1 ambiente fechado sem fumo foi significativamente menos frequente entre indivíduos com 60 anos ou mais (em comparação com 18–49 anos, OR, 0,32; IC 95%, 0,16–0,64). Foi mais frequente naqueles que usaram cigarros eletrônicos por 1–2 meses (OR, 2,82; IC de 95%, 1,49–5,34) ou 3 meses ou mais (OR, 3,22; IC de 95%, 1,69–6,15) em comparação com <1 mês, e em usuários com um alto nível de dependência de nicotina (em comparação com um FTND <6; OR, 3,37; IC de 95%, 1,70-6,69 para 6-7, e OR, 3,10; IC de 95%, 1,36-7,07 para um pontuação ⩾8) [29].

Não foi observada relação significativa entre o uso de cigarro eletrônico em ambientes fechados e livres de fumo e sexo, educação, uso de cigarro eletrônico, intensidade e meios de uso, tabagismo, intensidade e duração. Com referência ao uso de cigarros eletrônicos em pelo menos 1 local fechado privado, o consumo foi maior entre os indivíduos com um FTND intermediário (6-7) do que baixo (1-5) (OR, 4,02; IC de 95%, 1,19-13,6). Nenhuma das outras características sociodemográficas, do cigarro eletrônico ou do cigarro convencional foram significativamente relacionadas ao uso de cigarros eletrônicos em locais privados. Quase metade (47,1%) dos entrevistados relatou pelo menos 1 sintoma atribuível ao uso de cigarros eletrônicos. Entre esses indivíduos, os eventos adversos mais relatados foram tosse seca (41,4%), boca seca (25,4%), irritação na garganta ou boca (16,0%) e dor de garganta (14,4%). Indivíduos altamente dependentes de nicotina relataram com maior frequência ter boca seca (OR, 3,67; IC 95%, 1,34–10,0 para FTND ⩾8 vs <6). O uso de cigarros eletrônicos por 1–2 meses em comparação com menos de 1 mês foi diretamente relacionado com maior probabilidade de dor de garganta (OR, 6,08; IC 95%, 1,62–22,8). Longas sessões de uso de cigarro eletrônico deram maior chance de irritação na garganta ou boca (OR, 2,78; IC de 95%, 1,13–6,84; dados

Parecer USP - OS 03/2022 - GGTAB (Dados Epidemiológicos) (2782292) SEI 25351.911221/2019-74 / pg. 4149

não mostrados na tabela). Nenhuma outra relação significativa foi observada para boca seca, garganta ou irritação na boca ou dor de garganta. Para qualquer sintoma e tosse seca, não encontramos diferenças significativas entre as características consideradas [29].

A análise usou 2 pesquisas nacionais que avaliaram a frequência nos últimos 30 dias. O National Youth Tobacco Survey (NYTS) pesquisa anualmente uma amostra transversal representativa nacional de alunos do ensino médio dos EUA em escolas públicas e privadas. O NYTS usa um procedimento de amostragem em vários estágios nos níveis de condado, escola e aluno. A taxa de resposta média para o NYTS foi de 76,2%. O estudo Monitoring the Future (MTF) pesquisa anualmente uma amostra transversal representativa nacional de alunos da 8ª, 10ª e 12ª séries que frequentam escolas secundárias públicas e privadas dos EUA. O estudo MTF usou um procedimento de amostragem em vários estágios para garantir uma amostra nacionalmente representativa de adolescentes. A taxa de resposta para a amostra do 8º, 10º e 12º ano no MTF 2018 é de 89%, 86% e 81%, respectivamente. Para avaliar a frequência de uso de cigarro eletrônico nos últimos 30 dias entre a amostra completa do 8º, Alunos do 10º e 12º ano (ou seja, usuários e não usuários de cigarros eletrônicos durante os últimos 30 dias), a amostra analítica incluiu 41.031 entrevistados no NYTS (2014–2018) e 14.742 entrevistados no MTF (2017–2018). O NYTS e o MTF apresentaram questões semelhantes, permitindo a análise do uso frequente de cigarros eletrônicos (ou seja, ≥20 dias) durante os últimos 30 dias [30].

Entre 2014 e 2018, os dados do NYTS demonstraram que o uso frequente de cigarro eletrônico (usado ≥20 dias durante os últimos 30 dias) aumentou em todas as séries, especialmente entre os alunos da 12ª série que aumentaram de 2,6% em 2014 para 9,3% em 2018, principalmente entre 2017 e 2018. Além disso, os dados de MTF corroboraram os achados do NYTS, mostrando que o uso frequente de cigarro eletrônico entre os alunos do 12º ano aumentou de 3,1% em 2017 para 8,9% em 2018 (a prevalência geral do uso nos últimos 30 dias no NYTS 2018 e MTF entre os 12º niveladoras foi de 24,3% e 25,6%, respectivamente). Análises adicionais que avaliam as tendências no NYTS apenas entre usuários de cigarros eletrônicos nos últimos 30 dias que estavam

Parecer USP - OS 03/2022 - GGTAB (Dados Epidemiológicos) (2782292) SEI 25351.911221/2019-74 / pg. 4150

na 12ª série descobriram que em 2018 o uso diário (todos os 30 dias) era o tipo de uso mais frequente entre os usuários de cigarros eletrônicos atuais (29,2% em 2018) e o uso experimental diminuiu substancialmente (ou seja, usando em apenas 1–2 dias) entre 2014 e 2018 (de 40,9% para 26,1%, respectivamente)[30].

A população do estudo consistia em 936.319 indivíduos, dos quais 28.917 eram usuários atuais de cigarros eletrônicos, e correspondia a 10,8 milhões de adultos nos EUA. A distribuição demográfica na população atual de cigarros eletrônicos foi a seguinte: 30% tinham idade entre 18-34 anos, 49% eram homens, 63% eram brancos, 12% eram negros e 17% eram hispânicos. A prevalência do uso atual de cigarros eletrônicos aumentou de 4,3% em 2016 para 4,8% em 2018[31].

A prevalência do tabagismo atual não aumentou significativamente de 2016 a 2018 entre jovens adultos de 18-34 anos (de 7,2% para 8,3%; P = 0,47) e significativamente entre adultos de meia-idade de 45-54 anos (de 3,9 % a 5,2%; P = 0,004). O uso atual de cigarros eletrônicos permaneceu estável em 5,3% entre os homens, mas aumentou entre as mulheres de 3,3% em 2016 para 4,3% em 2018 (P <0,001). Embora o uso de cigarros eletrônicos tenha aumentado numericamente entre indivíduos de todas as origens raciais, esses resultados não foram estatisticamente significativos. Houve um aumento significativo na prevalência do uso atual de cigarros eletrônicos entre aqueles cuja renda anual era <$ 50.000 (5,0% a 5,9%; P = 0,045) [31].

Fumo de cigarro, tabaco sem fumaça e uso de álcool

A prevalência atual do cigarro eletrônico permaneceu estável entre os que nunca fumaram (de 1,4% para 1,3%), aumentou entre os ex-fumantes (de 5,2% para 7,9%; P = 0,02) e diminuiu entre os fumantes atuais (de 14,5% para 13,8%; P = 0,02). A prevalência atual de cigarros eletrônicos também aumentou numericamente entre usuários de tabaco sem fumaça (de 9,2% para 16,2%; P = 0,11) e aqueles com uso pesado de álcool (de 8,6% para 10,5%; P = 0,32), embora essas tendências fossem não significativas [31].

Esta análise incluiu 153.177 participantes do NHIS com 18 anos ou mais (dos quais 8.4154 [54,9%] eram mulheres). A prevalência ponderada do uso atual de

Parecer USP - OS 03/2022 - GGTAB (Dados Epidemiológicos) (2782292) SEI 25351.911221/2019-74 / pg. 4151

cigarro eletrônico diminuiu significativamente de 3,7% (IC de 95%, 3,3% -4,1%) em 2014 para 2,8% (IC de 95%, 2,5% -3,1%) em 2017 e depois aumentou para 3,2% (IC de 95%, 3,0% -3,5%) em 2018 [32].

O aumento na prevalência do uso atual de cigarros eletrônicos entre 2017 e 2018 foi maior entre adultos jovens de 18 a 24 anos (diferença entre 2017 e 2018, 2,4% [IC 95%, 0,4% -4,5%]; P = 0,02). Além disso, um aumento significativo na prevalência foi observado entre os homens (diferença, 1,0% [IC 95%, 0,4% -1,7%]; P = 0,002), indivíduos asiáticos não hispânicos (diferença, 1,3% [IC 95% , 0,1% -2,4%]; P = 0,03), indivíduos com renda familiar pelo menos 4 vezes maior do que o nível de pobreza federal (diferença, 1,0% [IC 95%, 0,4% -1,6%]; P = 0,001), e aqueles que anteriormente fumaram cigarros convencionais (diferença, 1,3% [IC 95%, 0,3% -2,4%]; P = 0,01) [32].

Este estudo longitudinal incluiu 2.399 mulheres e 2.177 homens que não haviam experimentado nem cigarros, nem e-cigarros, no início do estudo e frequentaram 57 escolas de ensino médio nas três maiores cidades do México. No seguimento, a prevalência do uso atual de cigarros eletrônicos exclusivos foi de 6,4% para homens e 5,5% para mulheres; o fumo exclusivo atual foi semelhante entre homens (3,6%) e mulheres (3,5%); o uso duplo foi de 2,4% mulheres e 1,8% homens. No modelo ajustado, o uso atual de cigarro eletrônico entre mulheres foi associado ao consumo de álcool na linha de base (RRA = 1,85; p <0,05), trabalho (RRA = 1,99; p <0,05), maior tecnofilia (RRA = 1,27; p < 0,05), e expectativas de fumo positivas mais altas (ARR = 1,39; p <0,05). Entre os homens, apenas ter amigos que fumam cigarros no início do estudo foi um preditor significativo do uso exclusivo de cigarro eletrônico no acompanhamento (ARR = 1,44; p <0,05). Para ambos os sexos, o fumo exclusivo atual no acompanhamento foi associado ao consumo de álcool na linha de base (ARR masculino = 2,56; p <0,05; ARR feminino = 2,31; p <0,05) e, entre os homens, apenas com ter um dos pais que fumava (ARR = 1,64; p <0,05). Para ambos os sexos, o uso duplo no acompanhamento foi associado ao consumo de álcool na linha de base (ARR masculino = 3,52; p <0,005; ARR feminino = 2,77; p <0,05); entre as mulheres, com trabalho remunerado (RRA = 2,50; p <0,001); e entre os homens, com o tabagismo dos pais (RRA = 3,20; p <0,05) [33].

Parecer USP - OS 03/2022 - GGTAB (Dados Epidemiológicos) (2782292) SEI 25351.911221/2019-74 / pg. 4152

Os dados foram obtidos na Pesquisa de Percepções de Risco e Produtos de Tabaco da Georgia State University (GSU TPRPS) em 2015 (n = 6051), 2016 (n = 6014), 2017 (n = 5992) e 2018 (n = 5989) com a conclusão do estudo taxas de 74,3%, 74,0%, 72,8% e 74,9%, respectivamente [34].

A prevalência de uso de cigarro eletrônico entre os participantes foi de 7,4% (IC 95% = 6,6%, 8,3%) em 2015; 5,4% (IC 95% = 4,7%, 6,1%) em 2016; 8,5% (IC 95% = 7,7%, 9,4%) em 2017; e 9,2% (IC 95% = 8,2, 10,1) em 2018. Da amostra total, a prevalência de uso duplo foi de 4,2% (IC 95% = 3,6%, 4,8%) em 2015, 2,9% (IC 95% = 2,5% , 3,4%) em 2016, 4,5% (95% CI = 3,7%, 5,0%) em 2017 e 3,7% (95% CI = 3,2%, 4,3%) em 2018 (p = 0, 0,959). Entre todos os fumantes atuais, a prevalência do uso atual de cigarro eletrônico foi de 29,8% (IC 95% = 26,1%, 33,4%), 22,3% (IC 95% = 19,3%, 25,3%), 29,1% (IC 95% = 25,8% , 32,5%), e 27,7% (IC 95% = 24,3%, 31,1%) em 2015, 2016, 2017 e 2018, respectivamente. Entre 2015 e 2018, a prevalência do uso atual de cigarro eletrônico entre todos os fumantes atuais, incluindo fumantes leves, moderados e pesados, não mostrou qualquer evidência de mudança linear significativa (ps> 0,05). Por exemplo, a prevalência do uso de cigarro eletrônico em fumantes pesados foi de 28,2% (IC 95% = 22,7%, 33,8%), 21,3% (IC 95% = 16,6%, 26,1%), 25,5% (IC 95% = 20,2 %, 30,9%) e 27,2% (IC 95% = 21,7%, 32,6%) em 2015, 2016, 2017 e 2018, respectivamente [34].

A prevalência de uso atual de cigarro eletrônico em fumantes sem intenção de parar de fumar foi de 28,4% (IC 95% = 17,7%, 39,0%) em 2015, 8,4% (IC 95% = 3,8%, 13,1%) em 2016, 19,1% (IC 95% = 11,1%, 27,1%) em 2017 e 18,7% (IC 95% = 9,6%, 27,8%) em 2018 (p = 0,567). Entre os fumantes que planejaram parar nos próximos 6 meses, a prevalência do uso atual de cigarro eletrônico foi de 32,2% (IC 95% = 25,7%, 38,6%) em 2015, 30,3% (IC 95% = 24,7%, 35,9%) em 2016, 27,9% (IC 95% = 22,4%, 33,4%) em 2017, e 33,1% (IC 95% = 27,1%, 39,0%) em 2018 (p = 0,996) [34].

Conduziu-se análises de tendências adicionais para examinar a prevalência do tabagismo entre os usuários atuais de cigarros eletrônicos e descobriu-se que a

Parecer USP - OS 03/2022 - GGTAB (Dados Epidemiológicos) (2782292) SEI 25351.911221/2019-74 / pg. 4153

prevalência do tabagismo atual diminuiu significativamente de 56,9% (IC de 95% = 50,7%, 63,1%) em 2015 para 40,8% (95 % CI = 35,8%, 45,8%) em 2018 na amostra total (p <0,001), e entre homens (p = 0,034) e mulheres (p <0,001). No entanto, essa tendência dependia do grau do fumo. Especificamente, a proporção de fumantes moderados diminuiu (p <0,001), enquanto a prevalência de tabagismo leve e pesado entre os usuários atuais de cigarro eletrônico permaneceu estável (ps> 0,05). A tendência decrescente na prevalência de tabagismo atual entre os usuários atuais de cigarros eletrônicos foi observada em participantes com idades entre 31-64 anos (p <0,001) e aqueles identificados como brancos não hispânicos (p = 0,002). Em fumantes pesados que usaram cigarros eletrônicos, 26,4% (IC 95% = 17,4%, 35,3%), 25,9% (IC 95% = 15,7%, 36,0%), 33,6% (IC 95% = 21,8%, 45,5%), e 30,4% (IC 95% = 19,2%, 41,5%) relataram o uso de cigarro eletrônico em 10 ou mais dias nos últimos 30 dias em 2015, 2016, 2017 e 2018, respectivamente. Entre todos os usuários duplos, o número de dias de uso do cigarro eletrônico nos últimos 30 dias permaneceu estável entre 2015 e 2018 (ps> 0,05). Entre os usuários de cigarros eletrônicos há 30 dias, a proporção de fumantes moderados diminuiu significativamente (ps <0,02) [34].

Fumantes “nunca” exibiram um aumento na prevalência do uso atual de cigarro eletrônico (3,0%, IC 95% = 2,1%, 3,8% em 2015 para 4,1%, IC 95% = 3,3%, 5,0% em 2018, p = 0,012). Um aumento na prevalência do uso atual de cigarros eletrônicos também foi observado entre os ex-fumantes (5,3%, IC 95% = 3,8%, 6,9% em 2015 para 10,9%, IC 95% = 8,9%, 12,9% em 2018, p < 0,001) [34].

O Monitoramento do Futuro pesquisa amostras nacionalmente representativas de alunos do 12º, 10º e 8º ano. O projeto pesquisou 43.703 entrevistados em 2017, 44.482 em 2018 e 42.531 em 2019. As taxas de resposta geral para esses 3 anos foram de 80% em 12ª série, 86% na 10ª série e 88% na 8ª série, com a maioria das não respostas devido à ausência de alunos. As análises são baseadas nas respostas dos participantes que receberam perguntas sobre a vaporização da nicotina [35].

Parecer USP - OS 03/2022 - GGTAB (Dados Epidemiológicos) (2782292) SEI 25351.911221/2019-74 / pg. 4154

Aumentos significativos na vaporização de nicotina de 30 dias em amostras em cada um dos três níveis de graduação de 2018 a 2019. Como resultado desses aumentos anuais, a prevalência de vaporização mais que dobrou em cada um dos três níveis de 2017 a 2019. Em 2019, a prevalência de uso nos 30 dias anteriores era de mais de 1 em 4 alunos na 12ª série, mais de 1 em 5 na 10ª série e mais de 1 em 11 na 8ª série. Estudantes que vaporizaram nicotina durante os 12 meses anteriores e aqueles que já haviam vaporizado nicotina também aumentaram significativamente em cada série de 2018 a 2019. A prevalência de vaporização diária de nicotina, que foi definida como vaporização de nicotina em pelo menos 20 dias durante os 30 dias anteriores dias. Esses níveis eram 12%, 7% e 2% na 12ª, 10ª e 8ª séries, respectivamente [35].

Os dados são das duas primeiras ondas da Pesquisa sobre Tabaco e Vaping do Projeto Internacional de Controle do Tabaco (ITC), realizada no Canadá, na Inglaterra e nos Estados Unidos. Pesquisas online foram realizadas em julho a agosto de 2017 (onda 1) e agosto a setembro de 2018 (onda 2) [36].

Nenhuma diferença foi observada dentro dos países entre 2017 e 2018, com exceção do Canadá, onde menos entrevistados identificados apenas como brancos (odds ratio ajustada 0,63, intervalo de confiança de 99% 0,56 a 0,72; P <0,001) e uso de cannabis nos últimos 12 meses aumentou (1,33, 1,15 para 1,54; P <0,001) [36].

A prevalência de todas as medidas de vaporização e fumo aumentou entre 2017 e 2018 no Canadá. Nenhuma mudança foi observada para “vaping” na Inglaterra, com aumentos modestos no tabagismo na semana anterior e 15 dias ou mais no mês anterior. Nos EUA, a prevalência de “vaping” nos últimos 30 dias, na semana anterior e em 15 dias ou mais no mês anterior aumentou, sem mudanças no comportamento de fumar. Para fumar e vaporizar alguma vez, nos últimos 30 dias e na semana anterior, as mudanças entre 2017 e 2018 foram significativamente diferentes por país e foram maiores no Canadá (P <0,001 para todos) [36].

Parecer USP - OS 03/2022 - GGTAB (Dados Epidemiológicos) (2782292) SEI 25351.911221/2019-74 / pg. 4155

No Canadá, a vaporização aumentou entre “nunca” fumantes e fumantes experimentais, para todas as medidas, exceto 15 dias ou mais no mês anterior. Nos EUA, a vaporização aumentou entre “nunca” fumantes e fumantes experimentais, para todas as medidas, exceto a vaporização total [36].

No Canadá e nos EUA, a porcentagem de “vapers” que relataram “vaping” nos últimos 30 dias, na semana anterior e “vaping” 15 dias ou mais no mês anterior aumentou em 2018, em comparação com 2017. Nenhuma mudança foi observada na Inglaterra. Em 2018, os fumantes no Canadá também estavam mais propensos em relato de fumar nos últimos 30 dias, na semana anterior e 15 dias ou mais no mês anterior em comparação com 2017; já fumantes na Inglaterra eram mais propensos a relato de fumar 15 dias ou mais no último mês em comparação com 2017, sem alterações observadas nos EUA [36].

Comparando as diferenças entre os países em 2018, sempre os “vapers" nos EUA eram mais prováveis, e os “vapers” na Inglaterra eram menos prováveis, de relatar “vapers” nos últimos 30 dias, na semana passada e 15 dias ou mais no mês anterior, exceto nos EUA que não foi significativamente diferente do Canadá (P = 0,014) para “vaping” na semana anterior. Por exemplo, 15,4% de todos os “vapers” nos EUA também relataram “vaping” em 15 dias ou mais no mês anterior, em comparação com 6,8% na Inglaterra (odds ratio ajustada 2,58, intervalo de confiança de 99% 1,71 a 3,90; P <0,001). Já os fumantes no Canadá relataram porcentagens significativamente maiores do que os fumantes nos Estados Unidos de fumar nos últimos 30 dias, na semana anterior e em 15 dias ou mais no mês anterior [36].

Em 2018, a proporção entre o uso e o uso mais recente tendeu a ser maior para fumar do que para “vaping” no Canadá e na Inglaterra, mas maior para “vaping” do que para fumar nos Estados Unidos, com a notável exceção de que porcentagens semelhantes de “vapers” e fumantes foi encontrado em 15 dias ou mais no último mês nos EUA [36].

Nos EUA, a proporção de “vapers” dos últimos 30 dias que relataram JUUL como sua marca usual aumentou de 9,4% em 2017 para 28,1% em 2018 (odds ratio

Parecer USP - OS 03/2022 - GGTAB (Dados Epidemiológicos) (2782292) SEI 25351.911221/2019-74 / pg. 4156

ajustado 3,79, intervalo de confiança de 99% 2,28 a 6,31; P <0,001). Em 2017, ninguém que havia vaporizado nos últimos 30 dias no Canadá ou na Inglaterra relatou JUUL como sua marca usual; em 2018, aumentou para 10,3% dos "vapers" dos últimos 30 dias no Canadá e 3,3% na Inglaterra. Em 2018, quando questionados sobre as marcas usadas nos últimos 12 meses, 41,4% dos vapers do ano anterior nos Estados Unidos indicaram ter usado o JUUL, em comparação com 17,7% no Canadá e 6,1% na Inglaterra [36].

Em 2018, 15,8% dos entrevistados nos EUA relataram que já haviam experimentado JUUL, significativamente mais do que no Canadá (7,0%; odds ratio ajustada 2,51, intervalo de confiança de 99% 2,04 a 3,09; P <0,001) e Inglaterra (2,2%; 8,55, 6,05 a 12,09; P <0,001 [36].

Um rápido aumento na prevalência de "vaping" entre adolescentes despertou preocupação de saúde pública. Adolescentes que "vaporizam" usam um dispositivo como um cigarro eletrônico para inalar o aerossol aquecido, que normalmente contém nicotina. Em 2017, a vaporização era o uso mais comum de qualquer produto semelhante ao tabaco entre adolescentes. Esse é um rápido aumento de uma prevalência de vaporização quase nula em 2011 [37]. Avaliou-se então se a prevalência de "vaping" de nicotina aumentou entre adolescentes de 2017 a 2018.

Os dados para o estudo vieram do Monitoring the Future, que pesquisa anualmente amostras independentes e representativas de alunos do 12º, 10º e 8º anos. As análises foram baseadas em um total de 13.850 entrevistados. Uma metade selecionada aleatoriamente dos respondentes da 12ª série neste estudo respondeu a um grupo de perguntas sobre vaporização, bem como sobre seis formas comuns de uso do tabaco, o que permitiu a avaliação do uso geral da nicotina com qualquer produto de nicotina [37].

Houve um aumento acentuado na prevalência de "vaping" de nicotina - 10,0 pontos percentuais entre os do 12º ano, 7,9 pontos percentuais entre os do 10º ano e 2,6 pontos percentuais entre os do 8º ano. Os aumentos foram semelhantes na medida de combinação de adolescentes que relataram

Parecer USP - OS 03/2022 - GGTAB (Dados Epidemiológicos) (2782292) SEI 25351.911221/2019-74 / pg. 4157

vaporizar nicotina ou “apenas aromatizar” (ou ambos) - uma medida que captura dados sobre jovens que podem, sem saber, vaporizar nicotina [37].

O uso geral de nicotina com qualquer produto aumentou significativamente, em 5,2 pontos percentuais, de 23,7% para 28,9%, na amostra de alunos da 12ª série que responderam a perguntas sobre vaporização e uso de produtos do tabaco. Esse aumento foi impulsionado apenas pela vaporização da nicotina, uma vez que o uso de cada um dos outros seis produtos de nicotina diminuíram [37].

Os aumentos de 1 ano na prevalência de vaporização de nicotina se traduzem em aproximadamente 1,3 milhão de adolescentes adicionais que vaporizaram em 2018, em comparação com 2017. Esta estimativa foi calculada com base em aproximadamente 16 milhões de jovens nas séries 9 a 12, com interpolação do aumenta nas séries 9 e 11 como a média dos aumentos nas séries adjacentes. Em contexto histórico, os aumentos absolutos na prevalência de “vaping” de nicotina entre alunos de 12ª e 10ª séries são os maiores já registrados pelo Monitoramento do Futuro nos 44 anos em que rastreou continuamente dezenas de substâncias [37].

A prevalência do uso atual de cigarros eletrônicos foi de 5,8% (95% CI, 5,2%-6,4%) em Kentucky, e a prevalência média nos EUA foi de 4,6% (95% CI, 4,0%-5,1%). A prevalência de uso de cigarro eletrônico ao longo da vida também foi maior em Kentucky (27,0%; 95% CI, 25,9%-28,0%) do que a prevalência média nos EUA de 21,4% (95% CI, 19,4%-23,5%). Em todas as faixas etárias, a prevalência do uso atual de cigarro eletrônico foi maior entre os jovens de 18 a 24 anos em Kentucky (11,9%; 95% CI, 9,0%-14,9%) e nos Estados Unidos (10,3%; 95% CI, 8,9%-11,3%)[83].

A prevalência geral de uso diário de cigarro eletrônico foi de 4,8% (4,0% de mulheres e 5,6% de homens; p = 0,2). Não houve diferenças significativas na prevalência do uso de cigarro eletrônico de acordo com fatores socioeconômicos. Dos 52 usuários de cigarro eletrônico, 17 eram usuários exclusivos de cigarro eletrônico (1,6% da amostra total)[86].

Parecer USP - OS 03/2022 - GGTAB (Dados Epidemiológicos) (2782292) SEI 25351.911221/2019-74 / pg. 4158

Dados de pesquisas longitudinais vinculadas estavam disponíveis de 7.653 alunos qualificados que participaram da Onda 6 (nota e 10ª séries em Ontário ou Secundário II-III em Quebec na Onda 6); 5.554 foram seguidos da Onda 6 à Onda 7 e 2.099 foram seguidos da Onda 6 à Onda 8. Dentro dessas amostras vinculadas, os dados de comportamento vaping necessários para os modelos de efeitos fixos foram fornecidos por 7.572 entrevistados na Onda 6, 7.585 entrevistados na Onda 7 e 1.949 entrevistados na Onda 8. Dados transversais em nível de aluno estavam disponíveis de 7.496 alunos (9ª a 12ª série em Ontário e Secundário IV em Quebec) que participaram da coleta de dados on-line de 2020 nas 43 escolas[87].

Todos os anos, foi perguntado aos alunos: “Em quantos últimos 30 dias você usou um cigarro eletrônico?”, que corresponde à proporção de jovens que relataram qualquer uso mensal [1 dia, 2 a 3 dias, 4 a 5 dias, 21 a 29 dias ou 30 dias (todos os dias)], uso semanal [4 a 5 dias, 21 a 29 dias ou 30 dias (todos os dias)] e uso diário [30 dias (todos os dias)]. Na pesquisa online de 2020, os alunos também foram solicitados a relatar se seu vaping mudou por causa do COVID (aumentou, permaneceu o mesmo/não se aplica, diminuiu) e se eles têm vaping para lidar com as mudanças relacionadas ao COVID-19. As covariáveis incluíram sexo (feminino, masculino), idade em 2018 (12 a 16 anos), dinheiro gasto semanalmente (≤ $ 5, $ 6-$ 10, $ 11- $ 20, ≥ $ 20) e província (Ontário, Quebec)[87].

A média de idade em 2018 era de 14,1 (±1,0) anos, com pouco mais da metade (53,1%) se identificando como do sexo feminino e 53,5% frequentavam uma escola em Quebec. Na linha de base em 2018, 16,4% (±0,4) dos alunos relataram vaping mensalmente, 7,1% (±0,3) relataram vaping semanalmente e 1,3% (±0,1) relataram vaping diariamente[87].

Assim, entre 2018 e 2019 houve um aumento na proporção de usuários mensais, semanais e diários na amostra, e depois uma diminuição no uso mensal e semanal entre 2019 e 2020, com um ligeiro aumento no uso diário entre 2019 e 2020. houve um aumento na proporção de jovens que usavam vaping mensalmente entre 2018 e 2019 e, em seguida, um declínio entre 2019 e 2020.

Parecer USP - OS 03/2022 - GGTAB (Dados Epidemiológicos) (2782292) SEI 25351.911221/2019-74 / pg. 4159

A variação média discreta entre os anos diminuiu 9,2% entre os pré-COVID-19 e início do período de pandemia de COVID-19. Mesmo após o ajuste para preditores de auto seleção na amostra de 2020, o efeito causal negativo estimado mostrado para os resultados DD para vaping mensal foi de -24,6%, o que suporta a hipótese de que houve uma redução na escalada esperada de vaping mensal dentro da amostra durante os estágios iniciais do período de pandemia de COVID-19. Houve redução significativa na escalada esperada de vaping mensal entre os homens (-28,2%) que foi maior em relação às mulheres (-21,5%) durante o período inicial do COVID-19. Conforme mostrado na Figura 1, parece que entre as alunas houve uma redução maior na escalada esperada de vaping mensal entre as alunas mais velhas na linha de base (≥15 anos) em relação às alunas mais jovens na linha de base durante o período inicial da COVID-19[87].

Houve um aumento na proporção de jovens que vaporizavam semanalmente entre 2018 e 2019 e, em seguida, um declínio entre 2019 e 2020. A mudança discreta média entre os anos diminuiu 4,5% entre o pré-COVID-19 e os estágios iniciais do COVID- 19 período de pandemia. Mesmo após o ajuste para preditores de auto seleção na amostra de 2020, o efeito causal negativo estimado mostrado para os resultados DD para vaping semanal foi de -16,3%, o que suporta a hipótese de que houve uma redução na escalada esperada de vaping semanal dentro da amostra durante os estágios iniciais do período de pandemia de COVID-19. Parece que entre as alunas houve uma redução menor na escalada esperada de vaping semanal entre os alunos mais velhos no início do estudo (≥15 anos) e os mais jovens no início do estudo (≤13 anos) em relação aos alunos de 14 anos durante o período inicial de COVID-19[87].

Houve um aumento na proporção de jovens que fumavam diariamente entre 2018 e 2019, que voltou a aumentar entre 2019 e 2020. No entanto, a variação discreta média entre os anos aumentou apenas 0,3% entre o pré-COVID-19 e os estágios iniciais do Período de pandemia de COVID-19. Mesmo após o ajuste para preditores de auto seleção na amostra de 2020, o efeito causal estimado negativo mostrado para os resultados DD para vaping semanal foi de -5,2%, o que suporta a hipótese de que houve uma redução na escalada esperada de

Parecer USP - OS 03/2022 - GGTAB (Dados Epidemiológicos) (2782292) SEI 25351.911221/2019-74 / pg. 4160

vaping diário dentro da amostra durante os estágios iniciais do período de pandemia de COVID-19. Parece que houve uma redução significativa na escalada esperada de vaping diário entre os homens (-8,4%), mas uma redução não significativa menor entre as mulheres (-2,4%) dentro da amostra durante a COVID inicial. Embora tenha havido uma redução maior na escalada esperada de vaping diário entre os alunos de 14 anos no início do estudo em relação aos alunos do sexo masculino mais jovens (≤13 anos) e mais velhos (≥15 anos); não parece haver uma redução na escalada de vaping diário entre as mulheres de qualquer faixa etária[87].

Amostra em 2020, 11,8% (n = 881) eram vapers atuais (nos últimos 30 dias). Entre os vapers atuais, 30,6% (n = 270) relataram que o vaping aumentou por causa da COVID-19, enquanto 19,3% (n = 170) relataram que o vaping diminuiu por causa da COVID-19. Da mesma forma, 41,5% (n = 366) dos vapers atuais relataram que estavam vaping para lidar com as mudanças relacionadas a COVID-19[87].

No geral, 49,5% dos adolescentes usuários de cigarros eletrônicos relataram usar JUUL nos últimos 30 dias. Aproximadamente 40,1% dos adolescentes usuários de cigarro eletrônico relataram sintomas de dependência de nicotina e 36,2% relataram uso pesado de cigarro eletrônico (ou seja, uso em 20 a 30 dias no último mês). Os participantes usaram uma média de 1,94 dispositivos de cigarro eletrônico. O número de dispositivos utilizados foi maior para usuários JUUL (média: 2,67) do que não usuários JUUL (média 1,21); entretanto, como essas medidas não são independentes umas das outras, não foi possível calcular diferenças estatísticas[95].

Os critérios de inclusão para os estudos usados em nossa análise foram que eram pesquisas recentes (publicadas entre 2012 e 2020) da população em geral e incluíam informações sobre o uso diário ou atual de cigarros eletrônicos. Encontramos pesquisas sobre o uso de cigarros eletrônicos de 49 países. Informações sobre a prevalência de vaping de pesquisas nacionalmente representativas estavam disponíveis para 49 países. Existem dois programas de pesquisa internacionais disponíveis ao público e oito programas nacionais sobre

Parecer USP - OS 03/2022 - GGTAB (Dados Epidemiológicos) (2782292) SEI 25351.911221/2019-74 / pg. 4161

uso de tabaco e vaping. A pesquisa internacional da qual obtivemos dados compreende: The Global Adult Tobacco Survey (GATS), realizado pela última vez em 2017, fornecendo dados sobre seis países (há 25 deles no estudo, mas apenas seis foram usados devido a pesquisas desatualizadas ou não abordando o tema dos cigarros eletrônicos); e o Eurobarômetro especial sobre as atitudes dos europeus em relação ao tabaco e aos cigarros eletrônicos, realizado pela última vez em 2017, reunindo dados de 28 países. As pesquisas de Controle Internacional do Tabaco incluem 29 países para os quais os dados sobre o uso de cigarros eletrônicos estão disponíveis em seis países, mas não os usamos devido a questões metodológicas, incluindo o uso de amostras não probabilísticas. Pesquisas nacionais sobre uso de tabaco e vaping (ou pelo menos com alguma informação sobre este tópico) incluem, por exemplo: National Drug Strategy Household Survey 2019 (Austrália), Healthy Ireland Survey 2017, Malaysia 2016 National E-Cigarette Survey, Encuesta Nacional de Consumo de Drogas, Alcohol y Tabaco (ENCODAT 2016–2017, México), Action on Smoking and Health survey (Grã-Bretanha 2018), Office for National Statistics (Reino Unido 2019) e National Adult Tobacco Survey (EUA, até 2018). Além disso, obtivemos informações de pesquisas gerais para outros sete países[96].

O número de vapers nos 49 países dos quais os dados da pesquisa são derivados é de 40,3 milhões. Usando nossos procedimentos de estimativa, estimamos que 17,8 milhões de vapers vivem nos 152 países restantes. Isso dá um total de 58,1 milhões de vapers em todo o mundo em 2018. Mais da metade deles vive em países de alta renda. Estimamos que 2,1 milhões de vapers vivam em países de baixa renda, 7,8 milhões em países de renda média baixa, 19 milhões em países de renda média alta e 29,3 milhões em países de alta renda. 4,1 milhões de vapers vivem na região africana, 4,2 milhões na região do Mediterrâneo Oriental, 4,6 milhões na região do Sudeste Asiático, 11,2 milhões na região do Pacífico Ocidental, 15,3 milhões na região da Europa e 18,7 milhões na região das Américas. 38,6 milhões de vapers vivem em países onde a venda de cigarros eletrônicos é permitida, 9,5 milhões em países onde a venda de cigarros eletrônicos é proibida e 10 milhões em países onde não há lei específica[96].

Parecer USP - OS 03/2022 - GGTAB (Dados Epidemiológicos) (2782292) SEI 25351.911221/2019-74 / pg. 4162

Este estudo transversal foi realizado em junho-julho de 2020 em uma amostra selecionada aleatoriamente de 8.789 funcionários da polícia da província de Mazowieckie, na Polônia. Os questionários preenchidos foram obtidos de 5.082 funcionários da polícia (sendo 79,2% policiais), com uma taxa de resposta geral de 57,8%. Fumar ≥100 cigarros ou quantidades semelhantes de outros produtos derivados do tabaco foi declarado por 54,6% dos entrevistados, com diferenças significativas ($p < 0,001$) entre homens (56,8%) e mulheres (50,3%). O tabagismo diário foi declarado por 19,5% dos entrevistados, sendo que 13,4% eram fumantes ocasionais de cigarros. cigarro eletrônico diário o uso foi declarado por 3,1% dos entrevistados e 3,2% eram usuários ocasionais de cigarro eletrônico. O uso diário de tabaco aquecido foi declarado por 2,6% dos entrevistados, sendo que 2,9% eram usuários ocasionais de tabaco aquecido. Maiores chances de fumar cigarros ocasionais foram observadas entre os homens em comparação com as mulheres (OR = 1,254, IC 95%: 1,009–1,558) e entre os participantes com idade entre 20–29 anos (OR = 7,982, IC 95%: 3,066–20,775) ou 30–44 anos (OR = 3,730, IC 95%: 1,44–9,599) versus aqueles com idade ≥60 anos. Maiores chances de uso ocasional de cigarro eletrônico foram observadas entre os participantes de 20 a 29 anos (OR = 4,554, IC 95%: 1,213 a 17,101) versus aqueles com 60 anos. Funcionários da polícia com trabalho em escritório tiveram menor probabilidade de fumar diariamente em comparação com aqueles com trabalho de campo (OR = 0,726, IC 95%: 0,55–0,946). Policiais tiveram maior chance de uso diário de tabaco aquecido em comparação com trabalhadores civis (OR = 3,362, IC 95%: 1,325–8,534)[99].

Em 2020, 19,6% dos alunos do ensino médio (3,02 milhões) e 4,7% dos alunos do ensino médio (550.000) relataram o uso atual de cigarros eletrônicos. Entre os usuários atuais de cigarros eletrônicos, 38,9% dos alunos do ensino médio e 20,0% dos alunos do ensino médio relataram usar cigarros eletrônicos em 20 ou mais dos últimos 30 dias; 22,5% dos usuários do ensino médio e 9,4% dos usuários do ensino médio relataram uso diário. Entre todos os usuários atuais de cigarros eletrônicos, 82,9% usavam cigarros eletrônicos com sabor, incluindo 84,7% dos usuários do ensino médio (2,53 milhões) e 73,9% dos usuários do ensino médio (400.000)[103].

Parecer USP - OS 03/2022 - GGTAB (Dados Epidemiológicos) (2782292) SEI 25351.911221/2019-74 / pg. 4163

Entre os usuários atuais de cigarros eletrônicos do ensino médio, o tipo de dispositivo mais comumente usado foram cápsulas ou cartuchos pré-cheios (48,5%; 1,45 milhão), seguidos por descartáveis (26,5%; 790.000) e tanques (14,8%; 440.000). Entre os usuários atuais de cigarros eletrônicos do ensino médio, o tipo de dispositivo mais comumente usado foram cápsulas ou cartuchos pré-cheios (41,3%; 220.000), seguidos por tanques (21,5%; 110.000) e descartáveis (15,2%; 80.000)[103].

Entre os alunos do ensino médio que atualmente usam qualquer tipo de cigarro eletrônico com sabor, os tipos de sabor mais usados são frutas (73,1%; 1,83 milhão); hortelã (55,8%; 1,39 milhões); mentol (37,0%; 920.000); e doces, sobremesas ou outros doces (36,4%; 910 mil). Entre os alunos do ensino médio que atualmente usam qualquer tipo de cigarro eletrônico com sabor, os tipos de sabor mais usados são frutas (75,6%; 290.000); doces, sobremesas ou outros doces (47,2%; 180.000); hortelã (46,5%; 180.000); e mentol (23,5%; 90.000)[103].

Entre os usuários atuais de cápsulas ou cartuchos pré-cheios com sabor, os tipos de sabor mais comumente usados foram frutas (66,0%; 920.000); hortelã (57,5%; 800.000); mentol (44,5%; 620.000); e balas, sobremesas ou outros doces (35,6%; 490 mil). Entre os usuários atuais de cigarros eletrônicos descartáveis com sabor, os tipos de sabor mais usados foram frutas (82,7%; 650.000), menta (51,9%; 410.000); balas, sobremesas ou outros doces (41,7%; 330 mil); e mentol (23,3%; 180.000). Em 2020, aproximadamente um em cada cinco alunos do ensino médio e um em cada 20 alunos do ensino médio usavam cigarros eletrônicos. Em comparação, em 2019, 27,5% dos alunos do ensino médio (4,11 milhões) e 10,5% dos alunos do ensino médio (1,24 milhão) relataram o uso atual de cigarros eletrônicos. Embora esses dados reflitam um declínio no uso atual de cigarros eletrônicos desde 2019, 3,6 milhões de jovens nos EUA ainda usavam cigarros eletrônicos em 2020 e, entre os usuários atuais, mais de oito em cada 10 relataram usar cigarros eletrônicos com sabor[103].

Consistente com 2019, cápsulas ou cartuchos pré-cheios foram o tipo de dispositivo mais usado em 2020; no entanto, durante 2019–2020, o uso de cigarros eletrônicos descartáveis aumentou aproximadamente 1.000% (de 2,4%

Parecer USP - OS 03/2022 - GGTAB (Dados Epidemiológicos) (2782292) SEI 25351.911221/2019-74 / pg. 4164

para 26,5%) entre os usuários atuais de cigarros eletrônicos do ensino médio e aproximadamente 400% (de 3,0% para 15,2%) entre os usuários do ensino médio. usuários de cigarro. Embora o uso de cigarros eletrônicos com sabor de frutas fosse comum entre os usuários em 2020, os resultados também sugerem o uso proeminente de cigarros eletrônicos mentolados, incluindo quase metade dos usuários de cápsulas ou cartuchos pré-cheios com sabor e um quarto dos usuários de produtos descartáveis com sabor[103].

Questão 3

Há diferença de prevalência de uso entre os diferentes tipos de DEF?

Entre a amostra total de perguntas do questionário [suplemento ao uso do tabaco (TUS-CPS)] aplicado a indivíduos em auto resposta (n = 46.759), 888 (2,1%; IC de 95% = 1,9% a 2,2%) relatou-se o uso atual de cigarro eletrônico, dos quais, 875 forneceram dados sobre os sabores de cigarro eletrônico usados. Entre todos, as estimativas atuais de prevalência do uso de cigarros eletrônicos sem sabor ou aromatizado foram de 0,5% (IC 95% = 0,41 a 0,53) e 1,6% (IC 95% = 1,47 a 1,69), respectivamente, refletindo uma estimativa de 1.156.000 (IC de 95% = 1.013.000 a 1.321.000) e 3.933.000 (IC de 95% = 3.661.000 a 4.225.000) adultos americanos. Dentro dos vapores atuais, 77,3% (IC 95% = 74,4 a 79,9) usaram cigarros eletrônicos com sabor. “Frutas, doces, doces, chocolate, cravo, especiarias, ervas ou álcool” foi a classe de sabor não-tabaco mais usada, seguida por “mentol ou menta” e “outro sabor” [(38)].

A porcentagem não ajustada e as chances ajustadas de usar cigarros eletrônicos com sabor eram maiores entre aqueles com idade entre 18-24 (89,6%; Odds Ratio ajustado [AOR] = 6,42; IC 95% = 3,59 a 11,50), 25-34 (86,7%; AOR = 4,80; IC 95% = 3,21 a 7,18) , e 35-44 (76,0%; AOR = 2,43; IC 95% = 1,58 a 3,72) anos do que aqueles com idade> 45 anos (60,4%) [(38)].

O uso de cigarro eletrônico com sabor foi maior entre nunca vs. atual (89,8% vs. 72,9%; diferença = 16,8%; IC de 95% = 11,3% a 22,4%; AOR = 1,84; IC de 95% = 1,05 a 3,23), nunca vs. ex-fumantes recentes (89,8% vs. 80,4 %%; diferença

Parecer USP - OS 03/2022 - GGTAB (Dados Epidemiológicos) (2782292) SEI 25351.911221/2019-74 / pg. 4165

= 9,4%; IC 95% = 2,1% a 16,6%), e nunca vs. ex-fumantes de longo prazo (89,8% vs. 73,9%; diferença = 15,9%; IC 95% = 9,3% a 22,4%). A porcentagem de uso de cigarros eletrônicos com sabor não diferiu entre os fumantes que fizeram vs. não relataram usar cigarros eletrônicos para parar de fumar (75,0% vs. 73,9%, diferença = 1,1%; P = 0,71; IC 95% = -4,9% para 7,1%) [38].

Estima-se que 0,5% (IC 95% = 0,43% a 0,58%) de todos os entrevistados eram usuários atuais de cigarros eletrônicos com sabor com idade de 18-24 anos, 0,5% (IC 95% = 0,39% a 0,51%) com 25-34 anos de idade, 0,2% (IC 95% = 0,19% a 0,27%) de 35 a 44 anos, e 0,4% (IC de 95% = 0,35% a 0,47%) eram usuários de cigarros eletrônicos com sabor com idade> 45 anos. Entre todos os adultos, 0,4% (IC 95% = 0,31% a 0,44%) nunca fumaram, 0,2% (IC 95% = 0,13 a 0,21) eram ex-fumantes recentes, 0,4% (IC 95% = 0,35% a 0,46%) eram ex-fumantes de longa data e 0,6% (IC 95% = 0,56% a 0,71%) eram usuários atuais de cigarros eletrônicos com sabor. Indivíduos que vaporizaram com o propósito de parar de fumar e atualmente usam cigarros eletrônicos com sabor constituíram 0,9% (IC95% = 0,82% a 0,99%) de todos os adultos. Estima-se que 0,6% (IC 95% = 0,49% a 0,62%) dos adultos eram usuários atuais de cigarros eletrônicos com sabor que supostamente usavam cigarros eletrônicos para vaporizar quando / onde fumar não era permitido [38].

Procuramos sistematicamente por pesquisas revisadas por pares sobre cigarros eletrônicos baseados em “pods” (cápsulas) publicadas entre junho de 2015 e 15 de março de 2019 [39].

O potencial de dependência comparado a outros cigarros eletrônicos de adolescentes que usam cigarros eletrônicos baseados em “pods” foi maior do que outros usuários, e apresentam maiores sintomas de dependência à nicotina. Uma pesquisa com 517 usuários de cigarros eletrônicos com idades entre 12 e 21 anos descobriu que mais usuários de cigarros eletrônicos baseados em “pods” foram categorizados como usuários diários em comparação com outros usuários de cigarros eletrônicos, com 76% dos usuários de cigarros eletrônicos baseados em “pods” relatando uso no dia anterior (vs. 30% entre outros usuários de cigarros eletrônicos). Um estudo observacional longitudinal conduzido entre

Parecer USP - OS 03/2022 - GGTAB (Dados Epidemiológicos) (2782292) SEI 25351.911221/2019-74 / pg. 4166

usuários de cigarros eletrônicos com idades entre 13 e 18 anos (N = 173) descobriu que a proporção de usuários de cigarros eletrônicos que relataram JUUL como seu dispositivo mais comum aumentou de 22% no início do estudo para 48% ao longo de 12 meses período [39].

Dentro de 3 anos da introdução da JUUL no mercado (2015), com base em 2 pesquisas representativas nacionalmente em 2018, a prevalência de uso de jovens (15-17 anos) foi de 7,6% a 9,5%, o uso após 30 dias foi de 4% a 6,1 %, e o uso frequente (20-30 dias nos últimos 30 dias) foi de 0,3%. Entre adultos jovens de 18 a 21 anos, o uso “nunca” foi 11,2%, o uso nos últimos 30 dias foi 7,7% e o uso frequente (10-30 dias nos últimos 30 dias) foi de 2,2% [39].

Os usuários do JUUL tendiam a ser brancos e de nível socioeconômico ou estratos de renda mais elevados do que os não usuários. Outras características dos usuários do JUUL incluíram membros da família que usaram vapes ou vapes / cigarros duplamente, e perceber que os E-cigarros são menos prejudiciais que os cigarros [39].

Além disso, os usuários do JUUL tendem a usar outros dispositivos de cigarro eletrônico ou fumar cigarros. Por exemplo, em uma amostra nacionalmente representativa de jovens e adultos jovens (15-34 anos), os usuários de JUUL “nunca” e “atuais” relataram mais uso atual de tabaco combustível do que os não usuários. Na mesma linha, o padrão de uso mais comum foi o uso de cigarros eletrônicos baseados em “pods”, outros cigarros eletrônicos e cigarros (25%) entre 163 alunos da nona a décima segunda séries da Califórnia que usaram cigarros eletrônicos baseados em “pods” [39].

Um total de 56% de 184 escolas, incluindo 48 de 98 escolas de ensino fundamental (taxa de resposta: 49%) e 55 de 86 escolas de ensino médio (taxa de resposta: 64%) participaram da pesquisa [40].

Depois de excluir os questionários que estavam em branco ou tinham informações de gênero inválidas / ausentes ou respostas inconsistentes, 64.152 questionários foram analisados. A média de idade (desvio padrão) dos alunos

Parecer USP - OS 03/2022 - GGTAB (Dados Epidemiológicos) (2782292) SEI 25351.911221/2019-74 / pg. 4167

do ensino fundamental foi de 13,7 (1,0) anos e de 16,7 (0,9) anos para os alunos do ensino médio. Para a proporção de gênero, 50,3% dos alunos do ensino fundamental e 55,8% dos alunos do ensino médio eram meninos [40].

Taxas de uso de cigarros e novos produtos alternativos ao tabaco divididas por tipo de produto e sexo do aluno, por idade de alunos que já foram / usuários atuais / diários de cigarros, cigarros eletrônicos ou tabaco “heat-not-burn” (HNB) são [40]:

A taxa de usuários de cigarros (homens / mulheres / ambos) foi de 3,1% (IC 95%: 3,0, 3,2) / 2,1% (IC 95%: 2,0, 2,2) / 2,6% (IC 95%: 2,5, 2,7) para alunos do ensino fundamental e 6,9% (IC 95%: 6,6, 7,2) /3,3% (IC 95%: 2,0, 2,2) /5,1% (IC 95%: 2,3, 2,9) para alunos do ensino médio [40].

O uso de cigarro eletrônico foi ligeiramente menor do que o uso de cigarro, em 2,4% (IC 95%: 2,3, 2,5) / 1,7% (IC 95%: 1,6, 1,8) / 2,1% (IC 95%: 2,0, 2,2) entre alunos do ensino fundamental, e 4,9% (IC 95%: 4,7, 5,1) / 2,1% (IC 95%: 2,1, 2,1) / 3,5% (IC 95%: 3,3, 3,7) entre os alunos do ensino médio [40].

A taxa de usuários de tabaco HNB foi relativamente mais baixa em relação a outros produtos, em 1,3% (IC 95%: 1,3, 1,3) / 0,9% (IC 95%: 0,9, 0,9) / 1,1% (IC 95%: 1,0, 1,2) entre os alunos do ensino fundamental, e 2,9% (IC 95%: 2,8, 3,0) / 1,4% (IC 95%: 1,4, 1,4) / 2,2% (95% CI: 2,0, 2,4) entre alunos do ensino médio. A experiência com todos os produtos foi significativamente maior entre meninos adolescentes do que meninas [40].

A taxa de uso atual dos três produtos (masculino / feminino / ambos) era rara [11]. Para cigarros, a taxa foi de 0,7% (IC de 95%: 0,7, 0,7) / 0,5% (IC de 95%: 0,5, 0,5) / 0,6% (IC de 95%: 0,5, 0,7) entre alunos do ensino fundamental e 2,0% (IC 95%: 1,9, 2,1) / 0,9% (IC 95%: 0,9, 0,9) / 1,5% (IC 95%: 1,4, 1,6) entre alunos do ensino médio [40].

Para cigarros eletrônicos, foi de 0,8% (IC de 95%: 0,8, 0,8) /0,5% (IC de 95%: 0,5, 0,5) /0,7% (IC de 95%: 0,6, 0,8) para alunos do ensino fundamental e 1,5 %

Parecer USP - OS 03/2022 - GGTAB (Dados Epidemiológicos) (2782292) SEI 25351.911221/2019-74 / pg. 4168

(IC 95%: 1,4, 1,6) /0,5% (IC 95%: 0,5, 0,5) / 1,0% (IC 95%: 0,9, 1,1) para alunos do ensino médio [40].

Para o tabaco HNB, foi de 0,6% (IC de 95%: 0,6, 0,6) / 0,4% (IC de 95%: 0,3, 0,5) / 0,5% (IC de 95%: 0,5, 0,5) para alunos do ensino médio e 1,2% (IC 95%: 1,1, 1,3) /0,6% (IC 95%: 0,6, 0,6) / 0,9% (IC 95%: 0,8, 1,0) para alunos do ensino médio [40].

A proporção de alunos que usaram os produtos todos os dias foi bastante baixa, sendo a maior prevalência de uso de cigarro entre os alunos do ensino médio (homens / mulheres / ambos): 0,7% (IC 95%: 0,6; 0,8) / 0,2% (IC de 95%: 0,2, 0,2) / 0,5% (IC de 95%: 0,4, 0,6). O uso de cigarros combustíveis foi o mais prevalente independentemente da série. O uso de cigarros eletrônicos foi ligeiramente inferior ao de cigarros, especialmente entre a geração mais jovem. Ficou evidente uma divergência entre o uso de tabaco HNB e o dos outros dois tipos [40].

As taxas ajustadas para idade de uso combinado de produtos relacionados ao tabaco foram calculadas, incluindo todas as combinações possíveis de cigarros combustíveis, cigarros eletrônicos e tabaco HNB. Entre os vários padrões, os usuários exclusivos de cigarros e os usuários exclusivos de cigarros eletrônicos eram os maiores grupos. Em termos de uso contínuo, a proporção de usuários exclusivos de cigarros combustíveis era de cerca de 40% dos usuários de qualquer produto tanto em escolas de ensino fundamental como de segundo grau. Enquanto isso, cerca de 36% dos usuários de qualquer produto usavam apenas cigarros eletrônicos e / ou tabaco HNB nas escolas de ensino médio. Entre os usuários do ensino médio, cerca de 25% dos homens e 32% das mulheres já usaram um ou os dois novos produtos alternativos. Além disso, entre os alunos do ensino fundamental que atualmente usavam algum produto, os usuários exclusivos de cigarros eletrônicos eram o maior grupo entre todos os padrões de uso. No ensino médio, o uso exclusivo de cigarro combustível, em 30%, era dominante em todos os padrões; no entanto, mais de 30% dos usuários atualmente usam apenas novos produtos alternativos. Vale ressaltar que a dupla

Parecer USP - OS 03/2022 - GGTAB (Dados Epidemiológicos) (2782292) SEI 25351.911221/2019-74 / pg. 4169

usuária que atualmente usava tanto o cigarro quanto outro tipo de produto ultrapassava 30% tanto no ensino fundamental como no ensino médio [40].

Entre os diferentes usuários, as proporções de homens eram maiores do que as de mulheres. Havia tendências ascendentes das séries iniciais para as superiores no uso exclusivo de cigarros e no uso de cigarros combinados com outros produtos, mas as tendências não eram claras entre os usuários de novos produtos alternativos [40].

A amostra final consistiu em 400 participantes dos 1299 consentidos originais (30,8%) que completaram a maioria das ondas da pesquisa. A amostra era predominantemente feminina (67,7%) e branca (34,3%), com média de idade de 16,1 (DP1,56) no início do estudo. A composição da coorte permaneceu relativamente estável em todas as ondas [41].

Os dados são consistentes com um aumento linear no uso constante de e-cigarros na coorte, de 14,1% na Onda1 para 46,2% na Onda 7 (ptrend <0,001). O uso de cigarros eletrônicos nos últimos 30 e 7 dias parece ter seguido uma tendência semelhante, de 4,3% para 12,0% e 2,0% para 7,8%, respectivamente (p tendência <0,001) [41].

Com o tempo, a proporção de participantes que endossaram o uso de um dispositivo descartável ou recarregável grande como seu dispositivo de cigarro eletrônico diminuiu (p <0,01), enquanto a proporção de participantes que endossaram o uso de canetas vape / hookah (p = 0,30) ou JUULs / cigarros eletrônicos baseados em “pods” aumentaram (p = 0,18), embora essas tendências não tenham sido estatisticamente significativas [41].

Finalmente, examinamos os padrões individuais de uso do dispositivo de cigarro eletrônico calculando as probabilidades de transição de uma única etapa. Entre os usuários JUUL / baseado em “pod”, a probabilidade de permanecer um usuário JUUL / baseado apenas em “pod” na próxima pesquisa era alta (70,0%), enquanto uma pequena proporção (30,0%) mudou para JUUL / baseado em “pod” e outro dispositivo de cigarro eletrônico. Nenhum usuário baseado em

Parecer USP - OS 03/2022 - GGTAB (Dados Epidemiológicos) (2782292) SEI 25351.911221/2019-74 / pg. 4170

JUUL / “pod” mudou completamente para outro dispositivo. Entre aqueles que usaram JUUL / baseado em “pod” e outro dispositivo de cigarro eletrônico em combinação, 54,6% permaneceram um usuário de combinação, 13,6% mudaram para usar apenas JUUL / baseado em “pod” e 31,8% mudaram para usar outro dispositivo completamente. Entre aqueles que usaram um dispositivo de cigarro eletrônico diferente de JUUL / “pod”, 4,94% passaram a usar apenas JUUL / “pod”, 17,3% passaram a usar JUUL / “pod” combinada e 77,8% continuaram usando outro dispositivo [41].

Entre os não usuários de qualquer produto de tabaco na Onda 7 (n = 1365), 148 iniciaram o uso pela Onda 8. No geral, 35 indivíduos foram excluídos por iniciarem mais de um produto na Onda 8, e 6 foram excluídos apenas por iniciarem tabaco sem fumaça (amostra final = 1324). Em comparação com os não usuários, todas as três categorias de iniciação relataram uma prevalência maior de uso de maconha na Onda 7. Em comparação com os não usuários, os iniciadores de JUUL e outros DEFs relataram uma prevalência mais alta de uso de álcool nos últimos 30 dias, junto ao uso de tabaco e suscetibilidade a qualquer uso de tabaco na Onda 7. Os iniciantes JUUL também relataram pontuações de busca de sensação significativamente mais altas e uma prevalência mais alta de recordação de exposição ao marketing de DEFs na onda 7 em comparação com não usuários [42].

O uso de maconha foi o único preditor comum para a iniciação de todos os três tipos de produtos (JUUL, outros DEFs, tabaco combustível) em comparação com os não usuários restantes na onda 8 (Razões de risco relativo “RRR” = 2,31-4,13). Maior recordação do marketing de ENDS foi significativamente associada com maior risco de iniciar o uso de JUUL em comparação com os não usuários restantes (RRR = 1,64, intervalo de confiança de 95% “CI” = 1,17–2,29) e início de tabaco combustível (RRR = 2,10, 95% CI = 1,08–4,07) na Onda 8. O uso de tabaco pelos pares foi significativamente associado a maior risco de iniciar o uso de JUUL (RRR = 3,06, IC de 95% = 1,38–6,81) e outro uso de DEFs (RRR = 5,36, IC de 95% = 2,11 –13,64) em comparação com os não usuários restantes na onda 8. O uso de álcool nos últimos 30 dias foi significativamente associado

Parecer USP - OS 03/2022 - GGTAB (Dados Epidemiológicos) (2782292) SEI 25351.911221/2019-74 / pg. 4171

a maior risco de início de outro uso de DEFs (RRR = 2,67; IC de 95% = 1,29-5,52) em comparação com os não usuários na Onda 8 [42].

Entre os jovens que não eram suscetíveis a qualquer uso de tabaco na onda 7 (n = 751), o uso de maconha foi significativamente associado a maior risco de iniciar JUUL (RRR = 10,08, IC 95% = 2,11-48,17) e outro uso de DEFs (RRR = 12,07, IC de 95% = 2,97–49,04) em comparação com os não usuários restantes na onda 8. A maior busca de sensação foi associada a um risco significativamente menor de iniciar o tabaco combustível (RRR = 0,29, IC 95% = 0,09-0,92) em comparação com os não usuários restantes na onda 8. O uso de tabaco pelos pares foi associado a um risco significativamente maior de iniciar o tabaco combustível usar (RRR = 16,56, IC 95% = 1,56–175,84) em comparação com os não usuários restantes na onda 8 [42].

Entre os jovens que eram suscetíveis a qualquer uso de tabaco na onda 7 (n = 573), o uso de tabaco entre pares foi associado a um risco significativamente maior de iniciar JUUL (RRR = 4,53, IC de 95% = 1,44–14,28) e outro uso de DEFs (RRR = 15,05, IC de 95% = 1,96-115,42) em comparação com os não usuários restantes na onda 8. A maior lembrança de marketing de DEFs foi associada a um risco significativamente maior de iniciar o uso de JUUL (RRR = 1,70, IC de 95% = 1,13-2,55) como em comparação com os não usuários restantes na onda 8. A maior lembrança de outro marketing de tabaco foi associada a um risco significativamente menor de iniciar o uso de JUUL em comparação com o início de outro DEFs (RRR = 0,54, IC de 95% = 0,32-0,93) e uso de tabaco combustível (RRR = 0,43, IC 95% = 0,21–0,91). O uso de álcool nos últimos 30 dias foi associado a um risco significativamente maior de iniciar outro uso de DEFs em comparação com os não usuários restantes (RRR = 4,03, IC de 95% = 1,79–9,08) e início do uso de tabaco combustível (RRR = 7,31, IC de 95% = 1,07–49,96) na onda 8. O uso de maconha foi associado a um risco significativamente menor de iniciar outro DEFs em comparação com o início do uso de tabaco combustível (RRR = 0,16, IC 95% = 0,03–0,88), embora tenha sido associado a significativamente maior risco de iniciar o uso de tabaco combustível (RRR = 8,30, IC 95% = 1,94–35,53) em comparação com os não usuários restantes na onda 8 [42].

Parecer USP - OS 03/2022 - GGTAB (Dados Epidemiológicos) (2782292) SEI 25351.911221/2019-74 / pg. 4172

Não houve diferenças estatisticamente significativas nos comportamentos de uso de 30 dias anteriores por categoria de iniciação ao tabaco; entre os iniciadores JUUL, 39,5% (n = 17) relataram uso passado de 30 dias na onda 8, em comparação com 25,5% (n = 12) de outros iniciadores DEFs e 41,2% dos iniciadores de tabaco combustível. Entre os usuários atuais do JUUL (n = 17), 58,8% (n = 10) responderam “sim” se o JUUL que usam com mais frequência contém nicotina, enquanto 23,5% responderam “não” e 17,7% (n = 3) responderam “não sei” (resultados não apresentados na tabela). Os motivos mais citados para o uso de JUUL incluíram curiosidade (86,1%), uso de amigos (81,4%) e menos prejudicial do que cigarros (48,8%) [42].

Um total de 14.379 participantes (idade [DP] média, 24,3 [0,09] anos; 8.142 mulheres [51,0%]) foram incluídos na onda 7, e 12.114 (idade [DP] média, 24,5 [0,10] anos; 6.835 mulheres [50,1%]) na onda 8 [42].

No geral, 33,2% (n = 4.951) da amostra da onda 8 relatou o uso de qualquer cigarro eletrônico, incluindo JUUL, e 12,4% (1701) relatou o uso atual. O uso atual de cigarros eletrônicos diferiu por correlatos demográficos. Entre os respondentes da onda 8, 13,5% (2111) já haviam usado JUUL e 6,1% (993) haviam usado JUUL nos últimos 30 dias. Diferenças significativas no uso de JUUL sempre e atual foram observadas por idade, raça / etnia, sexo, orientação sexual e região. O uso de JUUL foi maior entre jovens adultos de 18 a 20 anos (23,9% [665] nunca usuários e 12,8% [349] usuários atuais) e 21 a 24 anos (18,1% [938] nunca usuários e 8,2% [430] usuários atuais). O uso foi menor entre adultos de 25 a 34 anos, com 8,2% (356) relatando uso de JUUL e 2,9% (135) relatando uso atual do produto [42].

O uso também foi maior entre os participantes que eram hispânicos (14,6% [310] sempre usuários e 6,8% [138] usuários atuais) ou brancos (14,4% [1466] sempre usuários e 6,6% [707] usuários atuais); homens (14,7% [989] nunca usuários e 7,0% [500] usuários atuais). O uso de JUUL foi maior entre os usuários atuais de produtos combustíveis (32,6% [658]), seguido por antigos usuários de produtos combustíveis (15,1% [1065]). As tendências atuais de uso de JUUL

Parecer USP - OS 03/2022 - GGTAB (Dados Epidemiológicos) (2782292) SEI 25351.911221/2019-74 / pg. 4173

foram semelhantes, com 20,3% (415) dos usuários atuais de combustíveis e 5,3% (432) dos ex-usuários de combustíveis relatando o uso atual de JUUL. As taxas de uso de JUUL diferiram de acordo com o status de fumante em casa e percepções de danos do cigarro eletrônico. Os participantes que acreditavam que os e-cigarros eram menos prejudiciais do que os cigarros tiveram as maiores taxas de uso de JUUL (21,6% [1160]) e atual (12,4% [617]). Aqueles que vivem em casas onde alguém usa cigarros eletrônicos e aqueles que vivem com alguém que usa cigarros eletrônicos e produtos combustíveis relataram as taxas mais altas de uso (34,8% [310] apenas cigarros eletrônicos; 33,6% [176] ambos e- cigarro e combustíveis) e uso atual (23,5% [213] apenas e-cigarros; 22,1% [176] tanto e-cigarros quanto combustíveis) de JUUL. Os usuários do JUUL sempre tiveram uma avaliação de busca por sensação de 3,27 (SE = 0,03), e os usuários atuais do JUUL tiveram uma avaliação de 3,32 (SE = 0,04). Em média, entre seus 4 amigos mais próximos, 1,5 (SE = 0,06) amigos de todos os usuários do JUUL usavam cigarros eletrônicos atualmente e 2,2 (SE = 0,07) amigos dos usuários do JUUL atuais usavam cigarros eletrônicos [42].

O uso de cigarros eletrônicos aumentou significativamente da onda 7 para a onda 8 (29,6% [4958] para 33,2% [4951]; P <0,001), assim como o uso atual de cigarros eletrônicos (10,1% [1875] para 12,4% [1701]; P <0,001). O aumento no uso de cigarros eletrônicos nunca e no momento diferiu por correlatos demográficos. No geral, o uso de JUUL aumentou em 123,7% da onda 7 para a onda 8 (6,0% [1105] para 13,5% [2111]; P <0,001). Da mesma forma, o uso atual de JUUL aumentou 82,9% da onda 7 para 8 (3,3% [680] para 6,1% [993]; P <0,001). As taxas de uso de JUUL aumentaram significativamente em cada idade, e as taxas de uso de JUUL atuais aumentaram significativamente para aqueles com idades entre 18 a 20 anos, 21 a 24 anos e 25 a 34 anos. O uso de JUUL nunca e atual aumentou significativamente para participantes do sexo masculino e feminino. O uso de JUUL aumentou significativamente para participantes em todos os grupos raciais e étnicos; no entanto, as taxas atuais de uso de JUUL aumentaram significativamente para brancos e hispânicos. O uso de JUUL nunca e atual aumentou significativamente em todas as situações financeiras percebidas [42].

Parecer USP - OS 03/2022 - GGTAB (Dados Epidemiológicos) (2782292) SEI 25351.911221/2019-74 / pg. 4174

Em comparação com a onda 7 (29,6% [177]), menos entrevistados usaram JUUL por 3 a 9 dias na onda 8 (21,6% [231]; P <0,05). No entanto, uma proporção maior usou JUUL por 10 a 30 dias na onda 8 em comparação com a onda 7 (37,6% [345] vs 26,1% [177]; P <0,01). Essas tendências foram semelhantes em cada faixa etária [42].

Em comparação com aqueles de 25 a 34 anos, todas as faixas etárias mais jovens tinham maior chance de uso (intervalo de odds ratio [aOR] ajustado = 1,82-4,91; P <0,05) e uso atual (intervalo de aOR = 10,11-20,64; P < .01) de JUUL. Em comparação com aqueles que nunca foram fumantes na onda 7, os ex-fumantes e os atuais eram mais propensos a ter usado JUUL (faixa de aOR = 2,20-3,60; P <0,01) ou a serem usuários de JUUL (faixa de aOR = 2,22-3,03; P <0,05). Aqueles com maior percepção de danos ao cigarro eletrônico tiveram menor chance de uso atual do JUUL (faixa aOR = 0,32-0,42; P <0,05). O aumento da busca de sensação também foi estatisticamente significativamente associado a maiores chances de uso (aOR = 1,75; P <0,01) e uso atual (aOR = 1,94; P <0,01) de JUUL. Aqueles com mais amigos usuários de cigarros eletrônicos tinham maior chance de usar JUUL (aOR = 1,84; P <0,01) e de usar JUUL (aOR = 2,53; P <0,01) atualmente [42].

Um total de 19 018 alunos do ensino médio e médio participaram do NYTS 2019 (taxa de resposta geral: 66,3%; produto da escola [77,2%] e taxas de participação do aluno [85,8%]). Destes, 9.099 eram do sexo feminino (47,7%) e 9.352 eram brancos não hispânicos (54,9%). A distribuição dos participantes foi semelhante entre as séries, variando de 2.306 (12,9%) na 12ª série a 3.024 (14,6%) na sétima série. Entre os 10.097 alunos do ensino médio que participaram da pesquisa, a média (DP) de idade foi de 16,1 (3,0) anos e 47,5% eram do sexo feminino; entre os 8.837 alunos do ensino médio que participaram, a idade média (DP) foi de 12,7 (2,8) anos e 48,7% eram do sexo feminino [43].

Em 2019, cerca de 27,5% (IC 95%, 25,3% -29,7%) dos alunos do ensino médio relataram o uso atual de cigarros eletrônicos e uma estimativa de 5,8% (IC 95%, 4,6% -7,3%) relataram fumar cigarros. No total, estima-se que 31,2% (IC 95%, 29,1% -33,5%) dos alunos do ensino médio relataram uso atual de algum

Parecer USP - OS 03/2022 - GGTAB (Dados Epidemiológicos) (2782292) SEI 25351.911221/2019-74 / pg. 4175

produto do tabaco. Entre os alunos do ensino médio, estima-se que 10,5% (IC 95%, 9,4% -11,8%) relataram o uso atual de cigarros eletrônicos e 2,3% (IC 95%, 1,8% -2,9%) relataram tabagismo atual. No total, estima-se que 12,5% (IC 95%, 11,2% -13,9%) dos alunos do ensino médio relataram o uso atual de qualquer produto do tabaco [43].

Entre os usuários atuais de cigarros eletrônicos, estima-se que 34,2% (IC 95%, 31,2% -37,3%) dos alunos do ensino superior e 18,0% (IC 95%, 15,2% -21,2%) dos alunos do ensino médio relataram usar cigarros eletrônicos em 20 ou mais dias nos últimos 30 dias. Estima-se que 21,4% (IC 95%, 19,0% -24,0%) dos usuários atuais de cigarro eletrônico no ensino superior e 8,8% (IC 95%, 6,9% -11,2%) dos usuários no ensino médio relataram uso diário de cigarro eletrônico. Estima-se que 63,6% (IC 95%, 59,3% -67,8%) dos alunos do ensino superior e 65,4% (IC 95%, 60,6% -69,9%) dos alunos do ensino médio relataram uso exclusivo de cigarros eletrônicos. Entre os usuários atuais de cigarros eletrônicos, estima-se que 13,8% (IC 95%, 12,0% -15,9%) dos usuários do ensino superior e 16,8% (IC 95%, 13,6% -20,7%) dos usuários do ensino médio relataram não ter uma marca comum de cigarros eletrônicos, e uma estimativa de 59,1% (IC 95%, 54,8% -63,2%) dos usuários do ensino superior e 54,1% (IC 95%, 49,1% -59,0%) dos usuários do ensino médio relataram JUUL como sua habitual marca de e-cigarro [43].

Entre os alunos do ensino superior, uma estimativa de 72,2% (IC 95%, 69,1% -75,1%) dos usuários atuais de cigarros eletrônicos exclusivos relataram o uso atual de cigarros eletrônicos com sabor. Entre os alunos do ensino médio, estima-se que 59,2% (IC 95%, 54,8% -63,4%) dos usuários atuais de cigarros eletrônicos exclusivos relataram o uso atual de cigarros eletrônicos com sabor. As categorias de sabor mais frequentemente relatadas foram frutas (ensino superior: 66,1% [IC 95%, 62,4% -69,5%]; ensino médio: 67,7% [IC 95%, 62,6% -72,5%]), mentol ou sabor de menta (ensino superior: 57,3% [IC 95%, 53,3% -61,3%]; ensino médio: 31,1% [IC 95%, 25,6% -37,2%]), e doces, sobremesas ou outros doces (ensino superior: 34,9% [95 % CI, 31,3% -38,7%], ensino médio: 38,3% [IC 95%, 32,6% -44,2%]). Dada a grande proporção do uso de JUUL entre os jovens, as diferenças no uso de cigarros eletrônicos com sabor e tipos

Parecer USP - OS 03/2022 - GGTAB (Dados Epidemiológicos) (2782292) SEI 25351.911221/2019-74 / pg. 4176

específicos de sabor usados foram examinadas entre os usuários de JUUL e comparados com aqueles que relataram o uso de outra marca ou não indicaram nenhuma marca usual [43].

Os tamanhos das amostras (taxas de resposta geral) para 2016, 2017 e 2018 foram de 20.675 (71,2%), 17.872 (68.1%) e 20.189 (68,2%), respectivamente. De 2016 a 2019, houve mudanças significativas nos tipos de sabor relatados usados pelos atuais usuários exclusivos de cigarros eletrônicos no ensino superior. O uso atual de cigarros eletrônicos com sabor de mentol ou menta aumentou entre os usuários atuais de cigarros eletrônicos exclusivos no ensino superior de 16,0% (IC de 95%, 9,8% -25,0%) em 2016 para 57,3% (IC de 95%, 53,3% - 61,3%) em 2019 (mudança percentual anual = 55,2% [IC 95%, 37,4% - 75,2%]; P = 0,004). O uso atual de cigarros eletrônicos de doces, sobremesas e outros doces diminuiu de 54,1% (IC 95%, 46,0% -62,0%) em 2016 para 34,9% (IC 95%, 31,3% -38,7%) em 2019 (mudança percentual anual = −13,3% [IC 95%, −18,4% a −8,0%]; P = 0,009), e o uso de cigarros eletrônicos com sabor de frutas não mudou significativamente (P> 0,05). Nenhuma tendência significativa no uso de cigarros eletrônicos com sabor de mentol ou menta, doce ou fruta foi observada entre os usuários exclusivos de cigarros eletrônicos no ensino médio[43].

Os autores usaram dados da onda 2 do estudo PATH conduzido de 23 de outubro de 2014 a 30 de outubro de 2015. Os dados da onda 2 incluíram uma coorte longitudinal nacionalmente representativa de 28.362 adultos norte-americanos com idade ≥18 anos e 12.172 jovens norte-americanos com idade entre 12-17 anos. Os dados foram restritos à onda 2 porque a onda 1 não continha perguntas específicas relacionadas ao uso do e-hookah [44].

Entre os adultos pesquisados, 4,57% foram identificados como usuários de e-hookah e 1,23% como usuários atuais de e-hookah. Entre aqueles que relataram o uso de e-hookah, 26,84% eram usuários atuais de e-hookah. O uso de cigarro eletrônico foi mais prevalente; 22,49% foram identificados como usuários “sempre” e 5,58% relataram uso atual. Entre aqueles que relataram o uso de e-cigarros, 24,82% eram usuários atuais de e-cigarros. Entre os jovens, 7,68%

Parecer USP - OS 03/2022 - GGTAB (Dados Epidemiológicos) (2782292) SEI 25351.911221/2019-74 / pg. 4177

foram identificados como usuários de e-hookah e 14,26% já foram usuários de e-cigarros [44].

A maioria (60%) dos usuários adultos apenas de e-hookah (n = 823) tinha entre 18 e 24 anos em comparação com 17% dos usuários apenas de cigarros eletrônicos (n = 9.914, p <0,0001). Embora a maioria dos usuários apenas de e-hookah fosse do sexo feminino (59%), 46% dos usuários apenas de e-cigarro eram do sexo feminino (p <0,0001). Aproximadamente 35% dos usuários apenas de e-hookah eram brancos não hispânicos em comparação com 69% dos usuários apenas de e-cigarros (p <0,0001). A maioria dos participantes do e-hookah e do e-cigarro havia concluído alguma faculdade (60% e 54%, respectivamente; p = 0,027) e não eram casados (86% e 64%, respectivamente; p <0,0001). Semelhante aos usuários apenas de e-hookah, a maioria (57%) daqueles que relataram o uso de e-hookah mais cigarros eletrônicos tinha entre 18 e 24 anos. No entanto, semelhante aos usuários apenas de cigarros eletrônicos, a maioria dos usuários duplos era do sexo masculino. Aqueles que não usaram e-hookah nem e-cigarros eram mais velhos do que e-hookah e e-cigarros, com 42% com idade ≥55 anos [44].

Entre os jovens, a maioria dos usuários apenas de e-hookah (n = 401) e de e-cigarro (n = 1.157) tinham de 15 a 17 anos (ambos 74%, p = 0,850). No entanto, mais uso foi relatado entre participantes do sexo feminino no grupo de usuários apenas de e-hookah em comparação com os usuários apenas de cigarros eletrônicos (54% e 44%, respectivamente; p = 0,002). Embora 40% dos usuários apenas de e-hookah fossem hispânicos, apenas 20% dos usuários apenas de e-cigarros eram hispânicos. A maioria (63%) dos usuários apenas de cigarros eletrônicos eram brancos não hispânicos, em comparação com 31% dos usuários apenas de e-hookah (p <0,0001). Tanto os usuários de e-hookah quanto de e-cigarros relataram ter completado a 11ª série e outros (incluindo ser educado em casa, escola não avaliada, 12ª série, faculdade ou escola profissionalizante) em taxas semelhantes (49% e 48%, respectivamente; p < 0,0001) [44].

Parecer USP - OS 03/2022 - GGTAB (Dados Epidemiológicos) (2782292) SEI 25351.911221/2019-74 / pg. 4178

Entre os usuários adultos e jovens de e-narguilé e de cigarros eletrônicos, o álcool e a maconha foram as substâncias mais comuns usadas, com uma prevalência ligeiramente maior de uso apenas entre usuários de e-narguilé. Em comparação com usuários de cigarros eletrônicos, os usuários de narguilé também relataram maior uso de outras substâncias, incluindo Ritalina / Adderall (somente adultos) e analgésicos / sedativos (jovens), mas não cocaína e metanfetamina [44].

Os dados são da onda 3 do Estudo PATH coletado de outubro de 2015 a outubro de 2016. O Estudo PATH é um estudo de coorte longitudinal representativo nacionalmente de civis dos EUA, adultos não institucionalizados e jovens com idade ≥ 12 anos. A onda 3 coletou dados de 28.148 adultos (taxa de resposta ponderada: 78,4%) [45].

A prevalência do uso atual de DEF na onda 3 do estudo PATH foi de 5,0% (IC 95%: 4,7% –5,3%). Entre todos os atuais usuários do DEF (não ponderado n = 2671), 43,9% usavam sistemas fechados, enquanto 53,7% usavam sistemas abertos. Em comparação com os usuários de sistema fechado, os usuários de sistema aberto eram mais propensos a serem homens (60,7% vs. 48,4%), com idade entre 18-24 (30,4% vs. 21,4%) e brancos não hispânicos (76,2% vs. 65,4%). Mais da metade de todos os usuários atuais de DEF (58,9%) fumavam cigarros atualmente. Os usuários de sistema aberto eram menos propensos do que os usuários de sistema fechado a serem fumantes diários (34,3% contra 48,0%) ou relatar o uso atual de outros produtos queimados (26,2% contra 37,2%), ou “nunca” fumantes (15,2% contra 19,5%), e mais provavelmente ex-fumantes recentes (9,9% contra 5,6%) ou ex-fumantes de longo prazo (20,2% contra 10,9%). Além disso, os usuários de sistema aberto eram mais propensos do que usuários de sistema fechado a endossar o uso de seu dispositivo "porque os DEFs ajudam as pessoas a parar de fumar" (80,4% vs. 62,6%) ou como uma forma de reduzir o tabagismo (79,1% vs. 59,7%) [45].

Os padrões de uso e modificações do dispositivo também variaram por tipo de dispositivo principal. Os usuários de sistema aberto eram mais propensos do que usuários de sistema fechado a usar DEFs diariamente (44,1% vs. 22,5%). Por

Parecer USP - OS 03/2022 - GGTAB (Dados Epidemiológicos) (2782292) SEI 25351.911221/2019-74 / pg. 4179

outro lado, mais de três quartos dos usuários do sistema fechado (77,5%) eram usuários não diários de DEFs em comparação com 55,9% dos usuários do sistema aberto. Mais da metade dos usuários atuais relatou uso, nos últimos 30 dias, de sabores de frutas / doces / especiarias / álcool. Usuários de sistema aberto eram mais propensos do que usuários de sistema fechado a usar um sabor de fruta / doce / tempero / álcool (67,8% contra 34,8%) nos últimos 30 dias, enquanto usuários de sistema fechado eram mais propensos a usar sabor de tabaco (37,4% vs. 15,7%) ou mentol (25,7% vs. 15,0%) [45].

Analisamos os dados do National Youth Tobacco Survey (NYTS) de 2016. O NYTS é uma pesquisa transversal que usa uma amostra estratificada de grupo de 3 estágios de 202 escolas públicas e privadas dos EUA (81,5% de participação) e 20.675 alunos do ensino fundamental e médio (87,9% de participação) para coletar informações sobre o tabaco de indicadores relacionados, uso de cigarro eletrônico e características relacionadas, como tipo de dispositivo [46].

Dos 1.579 usuários atuais, 58,8% eram do sexo masculino, 76,9% estavam no ensino médio, 58,0% eram brancos, 25,6% hispânicos, 8,0% negros, 1,1% asiáticos e 7,3% de outras raças. Quase dois terços (64,0%) iniciaram o uso de e-cigarros> 13 anos, 50% praticavam o uso de e-cigarros com sabor e 13,6% eram usuários diários [46].

Houve diferenças no uso diário com base no sexo, idade de iniciação e uso com sabores. Especificamente, homens (P <0,001), aqueles que primeiro usaram cigarros eletrônicos ≤13 anos de idade (P <0,001) e aqueles que relataram uso atual de cigarros eletrônicos com sabor (P = 0,01) tiveram taxas mais altas de e-cigarros diários - uso de cigarros em comparação com mulheres, aquelas que primeiro usaram e-cigarros > 13 anos, e aqueles que não relataram o uso atual de e-cigarros com sabor [46].

Entre os adolescentes que usaram cigarros eletrônicos com sabor nos últimos 30 dias (n = 847), os usuários diários de cigarros eletrônicos apresentaram probabilidade significativamente maior de usar todos os sabores,

Parecer USP - OS 03/2022 - GGTAB (Dados Epidemiológicos) (2782292) SEI 25351.911221/2019-74 / pg. 4180

independentemente das covariáveis, com exceção do sabor mentol / menta. Especificamente, os usuários diários de cigarro eletrônico eram significativamente mais propensos a relatar aroma de cravo ou especiarias (odds ratio ajustada [aOR] = 6,11; intervalo de confiança de 95% [CI] 3,01–12,39), aroma de frutas (aOR = 4,05; IC 95% = 2,16-7,60), aroma de bebida alcoólica (aOR = 3,84; IC 95% = 2,33-6,32), doces, sobremesas ou outros aromas de doces (aOR = 2,92; IC de 95% = 1,83-4,67), aroma de chocolate (aOR = 2,79 ; IC95% = 1,61–4,84), e algum outro aromatizante (aOR = 2,68; IC 95% = 1,75–4,10) em comparação com usuários de cigarros eletrônicos não diários [(46)].

Os resultados (risco relativo ajustado [aRR] = 1,76; IC 95% = 1,52–2,03) indicaram que os adolescentes que usaram cigarros eletrônicos com sabor nos últimos 30 dias (n = 847) e usuários diários de cigarros eletrônicos relataram um número maior de sabores já usados (média [M] = 3,07; desvio padrão [DP] = 0,19) do que usuários não diários de cigarros eletrônicos (M = 1,87; DP = 0,05)[(46)].

Os resultados da regressão logística multivariável indicaram que usuários diários de cigarros eletrônicos tinham mais probabilidade de alguma vez usar a marca Logic (aOR = 4,74; IC 95% = 2,79–8,05), Halo (aOR = 4,34; IC 95% = 2,45–7,70), eGo (aOR = 3,36; 95% CI = 2,22–5,09), NJOY (aOR = 2,34; 95% CI = 1,39–3,94), Blu (aOR = 1,60; 95% CI = 1,11–2,29) e alguma outra marca não listada (aOR = 1,90; IC 95% = 1,36–2,73) do que os usuários de cigarros eletrônicos não diários. No entanto, os usuários diários de cigarros eletrônicos eram significativamente menos propensos a relatar que não sabiam a marca usada (aOR = 0,22; IC 95% = 0,13–0,36) em comparação com os usuários não diários de cigarros eletrônicos [(46)].

Os resultados da regressão de Poisson ajustada (aRR = 1,25; IC 95% = 1,13-1,38, P <0,001) indicaram que os usuários diários de cigarros eletrônicos eram significativamente mais propensos a relatar o uso de um número maior de marcas durante a vida (M = 1,98; SD = 0,14) do que usuários de cigarros eletrônicos não diários (M = 1,52; DP = 0,03) [(46)].

Parecer USP - OS 03/2022 - GGTAB (Dados Epidemiológicos) (2782292) SEI 25351.911221/2019-74 / pg. 4181

Embora nenhuma diferença significativa tenha sido encontrada com base no tipo de dispositivo de cigarro eletrônico, as diferenças foram relatadas com base nos ingredientes do dispositivo de cigarro eletrônico. Os usuários diários de cigarros eletrônicos tiveram 2,65 (IC 95% = 1,87–3,74) vezes mais probabilidade de alguma vez ter usado maconha, THC ou óleo de haxixe ou cera de THC como ingredientes de dispositivos para cigarros eletrônicos, mas significativamente menos propensos a relatar que já usaram um dispositivo de e-cigarro com apenas nicotina (aOR = 0,48; IC de 95% = 0,33-0,70) ou não sabia ou não tinha certeza sobre os ingredientes do dispositivo de cigarro eletrônico (aOR = 0,34; IC de 95% = 0,16-0,71) [46].

As seguintes características do uso de produtos de tabaco foram variáveis de resultado: (1) uso de tabaco combustível nos últimos 30 dias; (2) tipo de dispositivo vaping dos últimos 30 dias usado com mais frequência; (3) dependência de vaping medida pelo Hooked on Nicotine Checklist modificado (≥1 vs 0 sintomas); (4) tentativas de parar definidas como 'parou de fumar por ≥1 dias' nos últimos 6 meses (sim/não); (5) vaping durante versus depois do ensino médio; (6) número de dias vaporizados nos últimos 30 dias (contínuo, intervalo: 1–30)10; (7) número de episódios de vaping de nicotina nos últimos 30 dias por dia de vaping (contínuo, intervalo: 1–20)10; e (8) número de tragadas nos últimos 30 dias por episódio de vaping de nicotina (contínuo, intervalo: 1–20). As covariáveis incluíram idade, gênero, raça/etnia, pós-ensino médio, morar com os pais, situação financeira pessoal e status de minoria sexual[82].

A amostra analítica (n=344; idade, M (DP)=21,2 (0,4) anos; 54,1% mulheres) era socio demograficamente diversificada (raça/etnia: hispânico=40,5%, asiático=19,3%, branco não hispânico=19,6%, negro não hispânico=3,6%, outro=17%). As covariáveis sociodemográficas não diferiram significativamente pelo sabor do cigarro eletrônico usado, exceto por gênero e raça/etnia. No geral, 168 (48,8%) relataram usar com mais frequência sabores “ice”, 60 (17,4%) mentol/menta e 116 (33,7%) fruta/doce. Em comparação com os usuários de cigarro eletrônico com sabor de mentol/menta, os usuários do sabor “ice” eram mais propensos a relatar o uso de tabaco combustível nos últimos 30 dias (31,5% vs. 21,7%, OR ajustado = 2,7, IC 95% (1,3 a 5,7)). Os usuários de sabor “ice”

Parecer USP - OS 03/2022 - GGTAB (Dados Epidemiológicos) (2782292) SEI 25351.911221/2019-74 / pg. 4182

eram menos propensos do que os usuários de sabor de mentol/menta a relatar o uso de JUUL/cartucho semelhante recarregável versus tanque/caneta recarregável, ou outro cigarro eletrônico (3,5% vs. 23,5%, OR ajustado = 0,1, IC de 95% (0,03 a 0,45)) e mais propensos do que os usuários de frutas/ sabor doce a usar dispositivos descartáveis sem cartucho vs. recarregáveis, ou outros (65,3% vs. 34,7%, OR ajustado = 3,9, IC 95% (2,1 a 7,4))[82].

A prevalência do uso atual de cigarros eletrônicos diminuiu com a idade em Kentucky e nos Estados Unidos: por idade, adultos com idade ≥65 anos tiveram a menor prevalência em Kentucky (1,3%; 95% CI, 0,8%-1,8%) e nos Estados Unidos (1,0%; IC 95%, 0,7%-1,2%). A prevalência do uso de cigarro eletrônico também diferiu por nível de escolaridade; em Kentucky, adultos com menos de ensino médio tiveram a maior prevalência de uso de cigarro eletrônico (atual e ao longo da vida), e adultos com diploma universitário tiveram a menor prevalência de uso de cigarro eletrônico. Nos Estados Unidos, no entanto, adultos com menos de ensino médio tiveram uma prevalência ligeiramente menor de uso de cigarro eletrônico do que adultos com diploma de ensino médio[83].

Por raça/etnia, a prevalência do uso atual de cigarro eletrônico foi maior entre os entrevistados multirraciais em Kentucky (11,0%; 95% CI, 5,4%-16,6%) e nos Estados Unidos (8,1%; 95% CI, 5,8%-10,6 %). Para o uso de cigarro eletrônico na vida, a prevalência foi maior entre os jovens adultos de 18 a 24 anos em Kentucky (45,2%; 95% CI, 41,2%-49,0%) e nos Estados Unidos (41,7%; 95% CI, 38,5%-44,6%). Os homens tiveram uma prevalência maior do que as mulheres de uso na vida de cigarros eletrônicos tanto em Kentucky (28,9%; 95% CI, 27,3%-30,6%) quanto nos Estados Unidos (22,9%; 95% CI, 24,2%-26,6%). A prevalência de uso de cigarro eletrônico ao longo da vida em Kentucky foi maior entre os entrevistados multirraciais (40,0%; 95% CI, 31,7%-48,2%) e menor entre os entrevistados negros não hispânicos (22,0%; 95% CI, 17,9%-26,0%)[83].

A amostra final teve 4351 participantes; este estudo se concentra em 1.117 participantes que usaram algum tipo de dispositivo de cigarro eletrônico nos últimos 30 dias e 652 que usaram cigarros combustíveis nos últimos 30 dias. O

Parecer USP - OS 03/2022 - GGTAB (Dados Epidemiológicos) (2782292) SEI 25351.911221/2019-74 / pg. 4183

uso duplo de cigarros eletrônicos e combustíveis foi alto, com 1.178 participantes endossando já ter usado os dois produtos. Entre 1.117 usuários de cigarro eletrônico nos últimos 30 dias, 715 (64,0%) usaram um cigarro eletrônico descartável, 793 (71,0%) usaram um cigarro eletrônico em cápsula e 492 (44,0%) usaram mods/ outros cigarros eletrônicos. Outras análises de subgrupo foram realizadas em 381 usuários de cigarros eletrônicos nos últimos 30 dias que nunca usaram um cigarro combustível e 260 participantes que usaram todos os três tipos de cigarros eletrônicos (descartáveis, baseados em cápsulas e mods/outros), com ou sem cigarros de combustão, nos últimos 30 dias. A maioria dos usuários de cigarro eletrônico nos últimos 30 dias em nossa amostra total era do sexo feminino (58,3%), com idade média de 19,5 (DP 2,8); 48,6% eram brancos não hispânicos, 19,9% hispânicos, 15,0% afro-americanos/negros não hispânicos, 6,8% asiáticos/nativos havaianos ou não hispânicos das ilhas do Pacífico e 9,8% identificados como outros/multirraciais não hispânicos[84].

A pesquisa ITC MYS1 foi uma pesquisa on-line transversal realizada de 5 de fevereiro a 3 de março de 2020. Os entrevistados foram amostrados por cota de um painel da web Rakuten Insight existente que representava nacionalmente os usuários da Internet da Malásia[88].

No geral, 33,7% dos malaios relataram já ter usado CEs (IC 95%: 28,0–39,8), 2,3% usaram CEs mensalmente (IC 95%: 1,4–3,5), 3,7% usaram CEs semanalmente (IC 95%: 2,8–5,0), e 5,4% usaram CEs diariamente (IC 95%: 3,7–7,5). O uso diário de CE foi mais comum entre os fumantes atuais de cigarro (17,4%) do que entre os não fumantes (0,6%), entre os homens (10,3%) do que entre as mulheres (0,3%) e entre os malaios que estavam atualmente empregados (6,8%) do que entre aqueles que não estavam empregados (2,0%). Entre os fumantes atuais de cigarros que usaram CEs pelo menos mensalmente, 88,3% (IC 95%: 84,6–91,4) eram fumantes diários que fumavam 13,0 cigarros por dia (IC 95%: 12,1–14,0), independentemente da frequência do uso de CE. Pouco mais da metade dos usuários semanais (54,3%) e mensais (51,4%) relataram usar CEs pré-cheios, enquanto os usuários diários preferiram dispositivos pré-cheios (46,2%) e tanques (43,7%). Uma porcentagem significativamente maior de usuários diários (81,0%) do que mensais (62,5%;

Parecer USP - OS 03/2022 - GGTAB (Dados Epidemiológicos) (2782292) SEI 25351.911221/2019-74 / pg. 4184

p=0,045) relataram que seus CEs continham nicotina. Uma porcentagem significativamente maior de usuários diários (60,4%) relatou ser um pouco/muito viciado em CE em comparação com os usuários semanais (36,1%; p<0,001) ou mensais (21,9%; p<0,001). Os sabores de CE mais comuns foram frutas, café e mentol/menta, independentemente da frequência de uso. CEs com sabor de cravo foram usados por menos de 20% de todos os usuários[88].

Em cinco ondas de fevereiro de 2020 a junho de 2020, um total de 8.486 adultos na Inglaterra foi pesquisado e 94,9% (8.055) eram casos completos. A prevalência ponderada de uso regular de nicotina não combustível foi de 5,4% (n = 436; IC 95% 4,9–5,9), dos quais 82,6% (n = 360; IC 95% 78,70–85,8) eram solteiros e 18,1% (n = 79; IC 95% 14,8–22) uso de vários produtos. Entre aqueles que relataram uso regular de produtos de tabaco aquecido (NNP), a prevalência de terapia de reposição de nicotina (NRT) regular, uso de cigarro eletrônico e produtos de tabaco aquecido foi de 64,7% (n = 282; IC 95% 60,1–69), 43,4% (n = 189; IC 95% 38,8– 48) e 2,5% (n = 11; IC 95% 1,37–4,54), respectivamente. O uso regular de JUUL nunca foi relatado (0%). O uso regular de qualquer uso de NNP foi maior para fumantes atuais (22,3%, n = 205; IC 95% 19,8–25,1), seguido por ex-fumantes (12,7%, n = 198; IC 95% 11,1–14,4) com uso por nunca fumantes (0,6%, n = 33; IC 95% 0,5–0,9). O uso regular de NRT ou e-cigarros foi cada vez mais prevalente em fumantes atuais (11%, n = 124; IC 95% 9,3–13 e 9,3%, n = 104; IC 95% 7,7–11,1, respectivamente), seguido por ex-fumantes (8,2%, n = 145; IC 95% 7,1–9,6 e 3,6%, n = 63; IC 95% 2,8–4,6, respectivamente), com uso muito baixo em nunca fumantes (0,2%, n = 11 ; IC 95% 0,1–0,4 e 0,4%, n = 21; IC 95% 0,3–0,6, respectivamente). O uso regular de HTP foi raro entre os fumantes atuais (0,4%, n = 4, 95% CI 0,1–1), ex-fumantes (0,2%, n = 4, 95% CI 0,1–0,7) e nunca fumantes (0,1 %, n = 3, IC 95% 0,1–0,7)[94].

Desde que os cigarros eletrônicos (e-cigarettes) entraram no mercado dos Estados Unidos em 2007, o cenário evoluiu para incluir diferentes tipos de produtos (por exemplo, cartuchos pré-cheios e produtos descartáveis) e E-líquidos com sabor (por exemplo, frutas, doces, menta, mentol, e aromas de tabaco), que contribuíram para o aumento do uso por jovens. Os cigarros

Parecer USP - OS 03/2022 - GGTAB (Dados Epidemiológicos) (2782292) SEI 25351.911221/2019-74 / pg. 4185

eletrônicos têm sido o produto de tabaco mais usado entre os jovens dos EUA desde 2014; em 2019, 27,5% dos alunos do ensino médio relataram uso atual de cigarro eletrônico. Para avaliar as tendências nas vendas unitárias de cigarros eletrônicos nos Estados Unidos por tipo de produto e sabor, CDC, CDC Foundation e Truth Initiative analisaram dados de scanners de varejo durante 14 de setembro de 2014 a 17 de maio de 2020, da Information Resources, Inc. (IRI). Durante esse período, as vendas totais de cigarros eletrônicos aumentaram 122,2%, de 7,7 milhões para 17,1 milhões de unidades por intervalo de 4 semanas. Por tipo de produto, a proporção das vendas totais de cartuchos pré-cheios aumentou durante setembro de 2014 a agosto de 2019 (47,5% para 89,4%). De agosto de 2019 a maio de 2020, a proporção das vendas totais de produtos descartáveis aumentou de 10,3% para 19,8%, enquanto a proporção de cartuchos pré-cheios diminuiu (89,4% para 80,2%). Entre as vendas de cartuchos pré-cheios, a proporção de vendas de menta aumentou durante setembro de 2014 a agosto de 2019 (<0,1% para 47,6%); durante agosto de 2019 a maio de 2020, as vendas de menta diminuíram (47,6% para 0,3%), à medida que as vendas de mentol aumentaram (10,7% para 61,8%). Entre as vendas de cigarros eletrônicos descartáveis de setembro de 2014 a maio de 2020, a proporção de vendas de menta aumentou (<0,1% para 10,5%), embora as vendas com sabor de tabaco (52,2% para 17,2%) e mentol (30,3% para 10,2%) diminuiu; no mesmo período, as vendas de todos os outros sabores combinados aumentaram (17,2% para 62,1%). As vendas de cigarros eletrônicos aumentaram durante 2014–2020, mas ocorreram flutuações em geral e por tipo de produto e sabor, o que pode ser atribuído às preferências e acessibilidade do consumidor[102].

As vendas da Internet e lojas especializadas em tabaco, incluindo “vape shops”, não foram incluídas. Os produtos de cigarro eletrônico foram categorizados como um dos seguintes tipos de produto: cartuchos pré-cheios, dispositivos descartáveis e líquidos eletrônicos. Os acessórios e dispositivos de cigarro eletrônico vendidos sem líquidos eletrônicos, que representaram 9,4% das vendas, foram excluídos. Produtos com nomes de sabor explícitos foram categorizados como tabaco, mentol, menta ou todos os outros sabores (por exemplo, frutas, cravo/especiarias, doces/sobremesas/outros doces, chocolate,

Parecer USP - OS 03/2022 - GGTAB (Dados Epidemiológicos) (2782292) SEI 25351.911221/2019-74 / pg. 4186

bebidas alcoólicas e não alcoólicas). Sabores ambíguos ou conceituais (por exemplo, “fusão”) (5,6%) foram pesquisados online e retro codificados em uma das quatro categorias de sabor. As vendas de unidades de cigarro eletrônico foram padronizadas e agregadas em intervalos de 4 semanas, de 14 de setembro de 2014 a 17 de maio de 2020[102].

Durante setembro de 2014 a maio de 2020, as vendas unitárias totais aumentaram 122,2% (p<0,05), de 7,7 milhões para 17,1 milhões de unidades por intervalo de 4 semanas. (AIPC = 1,1; IC 95% = 0,6 a 1,6); no entanto, no contexto desse aumento geral, as vendas flutuaram. Durante novembro de 2016 a agosto de 2019, as vendas aumentaram 294,3%, de 5,6 milhões para 22,0 milhões de unidades por período (AIPC = 4,1; IC 95% = 3,2 a 5,1) (p<0,05). Durante agosto de 2019 a fevereiro de 2020, as vendas diminuíram 32,7%, de 22,0 milhões para 14,8 milhões de unidades por período (AIPC = −5,1; IC 95% = −7,2 a −2,8) (p<0,05). Nenhuma mudança significativa nas vendas totais ocorreu entre fevereiro e maio de 2020[102].

Entre as vendas totais de unidades de cigarro eletrônico durante setembro de 2014 a agosto de 2019, a proporção representada por produtos de menta aumentou de 0,01% para 43,4% (AIPC = 10,5) (p <0,05). Durante agosto de 2019 a maio de 2020, embora as vendas de menta tenham caído de 43,4% para 2,3% do total de vendas de cigarros eletrônicos (AIPC = −28,3), a proporção de vendas de mentol aumentou de 11,4% para 51,6% do total de vendas (AIPC = 18,9), e as vendas de sabores de tabaco aumentaram de 23,0% para 33,1% das vendas totais (AIPC = 4,6). Durante setembro de 2014 a outubro de 2018, as vendas de todos os outros cigarros eletrônicos com sabor aumentaram de 17,6% para 52,4% das vendas totais (AIPC = 2,0) (p <0,05); no entanto, as vendas de todos os outros cigarros eletrônicos com sabor diminuíram a partir de então, de 52,4% para 12,8% das vendas totais em maio de 2020 (AIPC = −5,9) (p <0,05)[102].

Entre as vendas de cigarros eletrônicos descartáveis durante setembro de 2014 a maio de 2020, a porcentagem de vendas de produtos com sabor de tabaco e com sabor de mentol diminuiu; as vendas de cigarros eletrônicos com sabor de

Parecer USP - OS 03/2022 - GGTAB (Dados Epidemiológicos) (2782292) SEI 25351.911221/2019-74 / pg. 4187

tabaco representaram 17,2% e com sabor de mentol representaram 10,2% de todas as vendas de cigarros eletrônicos descartáveis em maio de 2020 (p<0,05). Durante o mesmo período, as vendas com sabor de menta aumentaram de <0,1% para 10,5% de todas as vendas de cigarros eletrônicos descartáveis (AIPC = 7,4), e a proporção de todos os outros sabores aumentou de 17,2% para 62,1% (AIPC = 1,6)[102].

Questão 4

Qual a prevalência e a incidência de uso dos DEFs, nos países onde são permitidos, por grupos de idade, gênero, escolaridade, perfil socioeconômico e/ou outros grupos especiais?

A porcentagem de adultos que já usaram cigarro eletrônico variou de acordo com as características sociodemográficas [(47)].

Em 2018, 14,9% dos adultos já haviam usado um cigarro eletrônico. Homens (17,8%) eram mais propensos do que mulheres (12,3%) a já ter usado um cigarro eletrônico. A porcentagem de adultos que já usaram um cigarro eletrônico diminuiu com o aumento da idade e da renda. Adultos brancos não hispânicos (16,9%) eram mais prováveis do que os adultos hispânicos (11,5%), negros não hispânicos (10,0%) e asiáticos não hispânicos (10,2%) de já terem usado um cigarro eletrônico [(47)].

A porcentagem de adultos que eram usuários atuais de cigarros eletrônicos variou de acordo com as características sociodemográficas [(26)]. Em 2018, 3,2% dos adultos eram usuários atuais de cigarros eletrônicos. Os homens (4,3%) tinham quase duas vezes mais probabilidade do que as mulheres (2,3%) de serem usuários de cigarros eletrônicos. A porcentagem de adultos que eram usuários de cigarros eletrônicos diminuiu com a idade, de 7,6% entre os de 18 a 24 anos, 4,3% entre os de 25 a 44 anos, 2,1% entre os de 45 a 64 anos para 0,8% entre os de 65. Adultos brancos não hispânicos (3,7%) eram mais prováveis do que os adultos hispânicos (2,5%), negros não hispânicos (1,6%) e asiáticos não hispânicos (2,2%) de serem usuários atuais de cigarros

Parecer USP - OS 03/2022 - GGTAB (Dados Epidemiológicos) (2782292) SEI 25351.911221/2019-74 / pg. 4188

eletrônicos. As diferenças no uso atual de cigarros eletrônicos por renda não foram significativas [47].

As porcentagens de adultos que já haviam usado um cigarro eletrônico e aqueles que eram usuários atuais de cigarros eletrônicos variaram de acordo com o tabagismo [26]. A porcentagem de adultos que já haviam usado um cigarro eletrônico (57,3%) e a porcentagem de adultos que eram usuários atuais de cigarros eletrônicos (25,2%) foi maior entre ex-fumantes que pararam de fumar no último ano. A porcentagem de adultos que já haviam usado um cigarro eletrônico ou que eram usuários atuais de cigarros eletrônicos diminuiu com um período mais longo de parar de fumar entre os ex-fumantes. A porcentagem de adultos que já usaram um cigarro eletrônico ou que são usuários atuais de cigarro eletrônico foi mais baixa entre aqueles que nunca fumaram (6,5% e 1,1%, respectivamente). A porcentagem de adultos que eram usuários atuais de cigarro eletrônico foi menor para os fumantes atuais (9,7%) do que para ex-fumantes que pararam no último ano (25,2%) e ex-usuários de cigarro que pararam de 1 a 4 anos atrás (17,3 %) [47].

No geral, 22 estudos foram incluídos na revisão. Destes, 4 deles incluíram dados de vários países e 18 estudos apresentaram dados de um único país. Todos os estudos incluídos foram estudos transversais ou achados transversais de base de estudos longitudinais. Os tamanhos das amostras variaram de 726 a 27901 indivíduos [48].

A prevalência de fumantes de e-cigarros atuais (a definição do uso atual de e-cigarros variou entre as pesquisas, de "vaporizado pelo menos um e-cigarro nos últimos 30 dias" a "pelo menos um e-cigarro por dia no momento da pesquisa ") variou de 0,2% a 27%, aqueles que relataram alguma vez variaram de 5,5% a 56,6%, e entre 1% e 2,9% foram usuários diários de cigarros eletrônicos [48].

Houve diferenças de idade entre os participantes que experimentaram cigarros eletrônicos. A prevalência mais alta foi encontrada entre aqueles com idade entre 10-24 anos (5,5% a 56,6%), seguido por aqueles com idade entre 25-39 (13,7% a 25%), 40-65 (5% a 6,7%) e aqueles com idade ≥ 65 anos (1,3% a 1,6%). Por

Parecer USP - OS 03/2022 - GGTAB (Dados Epidemiológicos) (2782292) SEI 25351.911221/2019-74 / pg. 4189

exemplo, em uma amostra de 5385 sérvios, havia cerca de 3 vezes mais usuários atuais de cigarros eletrônicos entre 25-44 anos do que entre 55-64 anos (3% vs. 1,1%). Parece apontar para uma tendência de que, com o aumento da idade, o uso de cigarros eletrônicos diminui [48].

As regiões europeias mostraram uma imagem variável; as regiões do sul mostraram semelhanças, com a prevalência relatada de uso sempre na Itália e Espanha variando de 5,6% a 6,5%. Nas regiões do norte, no entanto, a prevalência variou de 12% a 17,4% na Finlândia e até 26% na Suécia. Também observamos diferenças entre as regiões da Europa Ocidental e Oriental. A baixa prevalência foi encontrada principalmente em países da Europa Ocidental, com as seguintes taxas de prevalência: França (17,9% a 54%) Holanda (29,4%), Irlanda (24%), Alemanha (11,8%), Inglaterra (7,4%), País de Gales (5,8%), e a prevalência mais baixa na Suíça (4,9%). Em comparação, a prevalência mais alta foi relatada entre os países da Europa Oriental, com a maior sendo na Lituânia (56,65%), seguida pela Polônia (20,9% a 45%), Bielo-Rússia (42,7%), Eslováquia (34,4%), Rússia (33,4%) , e com prevalência consideravelmente mais baixa de uso constante relatada na Sérvia (menos de 10%). Assim, em geral, os resultados indicam maior prevalência entre os países da região da Europa oriental da OMS [48].

Os homens apresentaram maiores taxas de prevalência de uso de cigarros eletrônicos do que as mulheres. Nos estudos incluídos, os homens apresentaram prevalência até 5 vezes maior de uso de cigarros eletrônicos do que as mulheres. Além disso, o uso diário era mais comum entre os homens (1,5%) do que entre as mulheres (0,9%). Ao comparar caucasianos com outras etnias, estudos relatam mais uso entre outros grupos étnicos (14,9% versus 5,6%; OR ajustado 1,76, IC 95% 1,13 a 2,73) [48].

Estudos da Itália e da Espanha mostram que os participantes com ensino médio eram mais propensos a já ter usado cigarros eletrônicos do que aqueles que relataram seu nível educacional como "baixo" ou "alto". O uso atual entre participantes com diferentes níveis de escolaridade variou de 0,5% nos que relataram alto nível educacional, 1% nos com baixo nível de escolaridade e 1,6%

Parecer USP - OS 03/2022 - GGTAB (Dados Epidemiológicos) (2782292) SEI 25351.911221/2019-74 / pg. 4190

nos com nível médio. Resultados diferentes são mostrados em um estudo inglês que relata diferenças no uso de cigarros eletrônicos, no qual fumantes com uma classe social mais alta (com base na ocupação) também apresentaram maior uso de cigarros eletrônicos do que aqueles com classe social mais baixa. O uso de cigarros eletrônicos em ex-fumantes de longa data aumentou com o tempo entre todos os grupos e foi muito mais comum em grupos com status socioeconômico mais baixo. Um estudo da Polônia mostra que participantes cujos pais tinham ensino fundamental indicaram o uso atual de cigarros eletrônicos com mais frequência do que aqueles cujos pais tinham ensino superior [48].

Em termos de situação de emprego e renda familiar, as chances de ser um usuário de cigarro eletrônico aumentaram com menor renda e desemprego (OR = 2,9), em comparação com aqueles com emprego e maior renda. Entre os entrevistados que já haviam experimentado cigarros eletrônicos, as diferenças socioeconômicas mostraram a maior prevalência entre desempregados (25%), trabalhadores manuais (29%), estudantes (19%) e autônomos (18%), seguido por outros trabalhadores de colarinho branco (16%), gerentes (12%), donas de casa (8%) e aposentados (6%) [48].

Os fumantes atuais de cigarros convencionais apresentaram as maiores prevalências de uso de cigarros eletrônicos na vida, variando de 20,4% a 83,1%. Seguem-se os ex-fumantes, com taxas de prevalência variando de 7% a 15%. O uso de cigarros eletrônicos foi raro entre não fumantes, com prevalência variando de 2,3% a 5,6% para o uso contínuo. Por exemplo, uma pesquisa transversal com uma população francesa de 15 a 75 anos mostrou que mais de 98% dos usuários atuais de cigarros eletrônicos eram, ou haviam sido, fumantes convencionais [48].

Adolescentes que já usaram cigarro eletrônico com nicotina tiveram 11,90 mais probabilidade (IC95% 3,36 a 42,11) de fumar um cigarro convencional 6 meses depois do que aqueles que nunca usaram cigarro eletrônico com nicotina. Pelo contrário, as chances de fumar um cigarro convencional 6 meses após fumar um cigarro eletrônico sem nicotina foram 5,36 (IC 95% 2,73 a 10,52) e 5,36 (IC 95%

Parecer USP - OS 03/2022 - GGTAB (Dados Epidemiológicos) (2782292) SEI 25351.911221/2019-74 / pg. 4191

2,78-10,31) para cachimbo d'água. Um estudo adicional mostra que a porcentagem de usuários de cigarros eletrônicos e fumantes atuais relatados aumentou de 6,9% entre os de 10-11 anos para 39,2% entre os de 15-16 anos. O uso atual de cigarros eletrônicos foi mais provável entre aqueles que já haviam fumado tabaco. Oitenta por cento dos usuários atuais de cigarros eletrônicos relataram também ter fumado cigarros, em comparação com 72,1% dos jovens que usaram um cigarro eletrônico algumas vezes e 43,2% dos usuários atuais de cigarros eletrônicos não eram fumantes atuais [48].

Um estudo relata que 77% dos usuários atuais de e-cigarros sempre usaram E-líquidos contendo nicotina, 14% às vezes, e 9% nunca usaram E-líquidos contendo nicotina. Cinquenta por cento dos usuários sempre afirmaram usar E-líquidos contendo nicotina. Outro estudo mostra que entre os usuários atuais, 95,5% usavam e-cigarros com nicotina e os 4,5% restantes usavam e-cigarros com vapor e sabores apenas. Em contraste, na Espanha, 62,5% dos usuários antigos tendem a usar E-líquidos com nicotina [48].

Um quadro diferente pode ser visto na população mais jovem. Um estudo mostra que 65,7% dos usuários de cigarros eletrônicos costumavam usar E-líquidos de nicotina (entre estes, 2,9% nunca fumaram), 23,5% usaram líquidos sem nicotina e 10,9% não sabiam se o líquido continha nicotina ou não. Além disso, adolescentes na Suécia relataram mais uso de e-cigarros com nicotina (13%) em comparação com e-cigarros sem nicotina (10%). Em uma coorte holandesa, no entanto, a prevalência do uso de cigarros eletrônicos com nicotina foi de 13,7% (11 a 17 anos) e 12,3% (14 a 21 anos), respectivamente, enquanto a prevalência do uso de cigarros eletrônicos sem nicotina foi 29,4% (11 a 17 anos) e 27,6% (14 a 21 anos), respectivamente. No grupo de usuários atuais, o número médio de vezes usado no mês anterior foi maior para cigarros eletrônicos com nicotina, ou 11,1 (DP = 14,5) em 11-17 anos de idade e 9,3 (DP = 13,9) em 14 – 21 anos, em comparação com aqueles que usam e-cigarros sem nicotina, 7,9 (DP = 12,0) e 4,8 (DP = 9,5), respectivamente [48].

As tendências temporais no uso de cigarros eletrônicos podem ser derivadas do Eurobarômetro, que foi realizado em 2014 e 2017 com métodos semelhantes.

Parecer USP - OS 03/2022 - GGTAB (Dados Epidemiológicos) (2782292) SEI 25351.911221/2019-74 / pg. 4192

Os dados mostram que 1,5% (IC 95% 1,2 a 1,8) da população adulta na União Europeia em 2014 eram usuárias de cigarros eletrônicos, em comparação com 1,8% (IC 95% 1,5 a 2,1) em 2017, respectivamente. Além disso, a prevalência de uso de cigarro eletrônico aumentou de 2012 (7,2%) a 2017 (14,6%) [48].

Os motivos mais frequentes para iniciar o uso de e-cigarros foram parar ou reduzir o consumo de tabaco (61%), pois e-cigarros foram vistos como menos prejudiciais (31%), tiveram menores custos (25%), e que o uso do e-cigarro é permitido em áreas onde o fumo regular não é (15%); outras razões incluíam sabores diferentes (12%), que os amigos também estavam começando a fumar e-cigarros (11%) e que os e-cigarros eram vistos como legais ou atraentes (6%). Um estudo (2017) de adultos de 27 países europeus mostra que a principal razão para o uso de cigarros eletrônicos entre os usuários atuais de cigarros eletrônicos era que eles acreditavam que os cigarros eletrônicos poderiam ajudá-los a parar de fumar e porque queriam contornar as proibições de fumar [48].

Um outro estudo com pessoas com 14 anos ou mais da Alemanha descobriu que as principais razões para o uso de cigarro eletrônico em usuários que sempre foram "curiosidade" (59%), seguido por "parar de fumar ou de nicotina" (29,1%), “complemento para fumar” (7,8%), e “outros motivos” incluindo sabor e preço inferior (2,1%). Os atuais usuários de cigarros eletrônicos nomearam com mais frequência “parar de fumar ou usar nicotina” (52%), seguido por “complemento ao tabagismo” (25%) e “curiosidade” (12,5%) como motivos. Entre os fumantes, “parar de fumar ou usar nicotina” (46%) e, entre os jovens, “curiosidade” (73%) foram os principais motivos para o uso do cigarro eletrônico [48].

Os motivos do uso do cigarro eletrônico encontrados (2016) em uma pesquisa com adultos da França que eram viciados em nicotina (três quartos dos usuários de cigarros eletrônicos), tiveram a consideração de cigarros eletrônicos sendo menos prejudiciais do que os cigarros convencionais (nomeados por 60% dos usuários duplos e 80% dos ex-fumantes que fumavam), cigarros eletrônicos sendo mais baratos (declarados por 66% dos usuários duplos e 71% dos ex-fumantes), e sendo permitidos em locais onde os cigarros convencionais são proibidos (razão para 28% dos usuários duplos e 20% dos ex-fumantes ex-

Parecer USP - OS 03/2022 - GGTAB (Dados Epidemiológicos) (2782292) SEI 25351.911221/2019-74 / pg. 4193

fumantes). Eles também descobriram que entre os usuários duais, 69,4% queriam parar de fumar cigarros convencionais, em comparação com 54,2% entre os fumantes não-vapers [48].

A população estudada (n = 368) é composta por 26,9% de usuários na vida de cigarros eletrônicos e 15,2% de usuários atuais. Nessa população, dois terços eram mulheres, quase metade com idade de 23 a 35 anos, um quinto tinha um filho com idade ≤ 1 ano, um terço tinha uma posição socioeconômica baixa, 22% tinha uma doença crônica e cerca de um terço eram fumantes em 2011 e em 2015. Em comparação com os não usuários, os usuários de cigarros eletrônicos atuais e na vida eram mais propensos a viver sozinhos, fumar cigarros tradicionais e ter percepções positivas sobre os cigarros eletrônicos. Além disso, os usuários de cigarros eletrônicos ao longo da vida eram mais propensos a ter asma e usar cannabis [49].

Após o ajuste na análise multivariada, o uso de cigarro eletrônico na vida foi associado à baixa posição socioeconômica. Em comparação com ex-fumantes, os fumantes de cigarros tradicionais tanto em 2011 quanto em 2015 eram mais propensos a usar cigarros eletrônicos, assim como os fumantes de cigarros tradicionais em 2011, mas não em 2015, e fumantes de cigarros tradicionais em 2015, mas não em 2011. Uma percepção positiva dos cigarros eletrônicos também foi associada ao uso na vida. O uso de cigarro eletrônico ao longo da vida não pareceu associado à saúde, mas uma associação não está longe da significância estatística para asma (OR = 2,1; IC 95% = 0,9-4,9) e sobrepeso / obesidade (OR = 2,5, IC 95% = 0,9 -6,9) [49].

Usuários de cigarros eletrônicos ao longo da vida e uso “nunca” diferem significativamente em termos do uso de tabaco tradicional atual em todos os anos de estudo (p = 0,005 em 2011 e p = 0,001 em 2015) sem diferenças estatisticamente significativas entre os usuários de cigarros eletrônicos atuais e ao longo da vida (p > .20). Além disso, descobriu-se que os usuários antigos e atuais de cigarros eletrônicos não reduziram o consumo de cigarros tradicionais entre 2011 e 2015: 11,5 (desvio padrão (DP) 6,6) cigarros por dia e 11,2 (DP 5,5) (p = 0,78) entre a vida usuários de cigarros eletrônicos, em comparação com 9,6

Parecer USP - OS 03/2022 - GGTAB (Dados Epidemiológicos) (2782292) SEI 25351.911221/2019-74 / pg. 4194

(SD 6,0) e 9,8 (SD 4,9) (p = 0,88) entre os usuários atuais e 8,5 (SD 5,1) e 7,9 (SD 5,7) (p = 0,55) entre nunca usuários de e-cigarros [49].

Grupo especial

Em relação ao uso de cigarros, E-cigarros ou uso duplo característica dos pacientes como a angústia psicológica grave (APG) foi avaliada usando o questionário K6, que é composto por seis itens que avaliam a frequência de se sentir nervoso, sem esperança, inquieto, triste ou deprimido, que tudo é um esforço, ou se sentir deprimido ou inútil nos últimos 30 dias medidos em uma escala de cinco pontos (0 = “em nenhum momento”, 4 = “sempre”). As respostas foram somadas nos seis itens (intervalo = 0–24). Os respondedores com pontuação de 13 ou inferior foram classificados como sem APG e os respondedores com pontuação superior a 13 foram classificados como tendo APG [50].

Cerca de 14% dos entrevistados relataram tabagismo atual, 2,78% dos entrevistados relataram o uso atual de e-cigarros e 1,37% dos entrevistados relataram co-uso de cigarros e e-cigarros. Entre aqueles que relataram o uso atual de cigarro eletrônico em 2017, mais da metade relatou ser fumante atual (56,10%), 30,50% eram ex-fumantes e 13,40% nunca foram fumantes [50].

Três vezes mais indivíduos com APG do que indivíduos sem APG relataram uso após 3 anos de seguimento de cigarros (39,50% vs. 13,40%), enquanto uma porcentagem semelhante relatou ex-tabagismo (20,19% vs. 21,36%). O uso atual de cigarros eletrônicos (7,74% vs. 2,65%) e uso duplo de cigarros e cigarros eletrônicos (5,30% vs. 1,26%) foram mais frequentes entre os indivíduos com APG. Entre aqueles que relataram o uso atual (após 3 anos) de cigarro eletrônico, uma proporção maior de usuários de cigarro eletrônico com APG, em comparação com os usuários atuais de cigarro eletrônico sem APG, relatou ser fumante atual de cigarros (70,60% vs. 54,70%) e uma proporção menor relatou nunca ter fumado cigarros (5,90% vs. 14,00%, p <0,001) [50].

Na amostra geral, a prevalência de tabagismo diminuiu em 3 anos (OR ajustada [AOR] = 0,95, intervalo de confiança de 95% [IC] = 0,92–0,99). Semelhante à

Parecer USP - OS 03/2022 - GGTAB (Dados Epidemiológicos) (2782292) SEI 25351.911221/2019-74 / pg. 4195

amostra completa, entre os indivíduos sem APG, a prevalência do tabagismo diminuiu em 3 anos (AOR = 0,95, IC 95% = 0,91–0,98). Entre os indivíduos com APG, a prevalência de tabagismo não mudou (AOR = 1,06, IC 95% = 0,93-1,21)[50].

Na amostra geral, a prevalência do uso de cigarros eletrônicos diminuiu em 3 anos (AOR = 0,89, IC de 95% = 0,83–0,96). Entre os indivíduos sem APG, a prevalência do uso atual de cigarros eletrônicos diminuiu (AOR = 0,87, IC 95% = 0,81–0,95), e entre os indivíduos com APG, a prevalência do uso atual de cigarro eletrônico não mudou (AOR = 0,96, IC de 95% = 0,79-1,15) [50].

Na amostra geral, a prevalência do uso duplo de cigarro e e-cigarro diminuiu em 3 anos (AOR = 0,82, IC 95% = 0,74–0,90). Entre os indivíduos sem APG, o uso duplo de cigarros e e-cigarros diminuiu (AOR = 0,80, IC 95% = 0,72–0,89). Entre os indivíduos com APG, o co-uso de cigarros e e-cigarros não mudou (AOR = 0,86, IC 95% = 0,68-1,07) [50].

Foi usado o mesmo conjunto de dados (2017 YRBSS) para relatar estimativas de prevalência de asma ponderadas por uso de DEFs e por grupo étnico. Os seguintes itens da pesquisa mediram o uso de DEFs entre os jovens dos EUA nesta análise: “Você já usou um produto eletrônico de vapor?” e “Durante os últimos 30 dias, em quantos dias você usou um produto eletrônico de vapor?” O uso de DEFs foi categorizado em três grupos: (a) usuários atuais: o participante respondeu sim à primeira questão e relatou ter usado cigarro eletrônico ≥ 1 dia nos últimos 30 dias; (b) sempre usuários: o participante respondeu sim à primeira questão e relatou que não fez uso de cigarro eletrônico nos últimos 30 dias; (c) nunca usuários: o participante respondeu não e 0 dias às duas questões, respectivamente [51].

Um total de 14 765 alunos participaram da pesquisa de 2017. Depois de excluir participantes que não responderam a perguntas sobre o uso de DEFs, a amostra analítica final em nosso estudo é de 12.747. No total, mais da metade da amostra eram não hispânicos brancos (NHW) (52,4%, IC 95%: 47,4% -57,3%), 22,3% (IC 95%: 18,6% -26,2%) eram hispânicos, 13,1% (IC 95%: 10,6 % -15,7%) eram não

Parecer USP - OS 03/2022 - GGTAB (Dados Epidemiológicos) (2782292) SEI 25351.911221/2019-74 / pg. 4196

hispânicos negros (NHB), e 12,1% (IC95%: 10,6% -13,5%) foram auto identificados / multirraciais. Foram incluídos 8.377 (65,2%, IC 95%: 62,4% - 68,0%) participantes sem qualquer histórico de uso de DEFs (definido como nenhum/nunca uso na vida); 2.749 (21,6%, IC 95%: 19,7% -23,5%) participantes tinham algum histórico de uso de DEFs (nenhum/nunca uso) [51].

O uso atual de DEFs, definido como uso diário ou ocasional, foi a principal variável independente de interesse e compreendeu 1.621 (13,2%, IC 95%: 11,2% -15,1%) jovens. A variável dependente primária foi história de asma autor referida (sim ou não). No geral, as estimativas de prevalência de asma auto relatada foram significativamente mais altas em usuários atuais de DEFs em comparação com seus homólogos de sempre e nunca usados entre os jovens dos EUA [51].

Especificamente, 27,2% (IC 95%: 23,0% -31,4%) usuários atuais autor referiram história de asma, enquanto apenas 22,4% (IC 95%: 19,6% -25,3%) alguma vez e 20,2% (IC 95%: 18,4% -22,0%) nunca usuários autor referiram história de asma (P = 0,003). Os usuários atuais de DEFs eram mais propensos a ser NHW (63,5%, IC 95%: 57,3% -69,8%). Os alunos hispânicos foram o segundo maior grupo entre os usuários atuais de DEFs (18,3, IC 95%: 14,1% -22,4%) e os alunos do NHB foram os menos propensos a usar DEFs nos últimos 30 dias (8,3%, IC 95%: 5,3% - 11,3%). Entre os usuários atuais de DEFs, as estimativas de prevalência de asma foram significativamente maiores no NHB (38,3%, IC 95%: 30,2% -46,4%) do que no NHW (26,3%, IC 95%: 20,7% -31,9%) (P <0,05). Da mesma forma, os usuários do NHB nunca tiveram estimativas de prevalência de asma significativamente mais altas em relação aos seus homólogos do grupo étnico (P <0,01) [51].

A amostra geral consistiu em 10.699 alunos (idade média = 13,8 ± 2,1 anos) que frequentavam o ensino médio (62,1%), ensino médio (23,9%) ou ensino médio profissionalizante (14,0%), em Xangai [52].

Parecer USP - OS 03/2022 - GGTAB (Dados Epidemiológicos) (2782292) SEI 25351.911221/2019-74 / pg. 4197

A prevalência total de uso de cigarro eletrônico foi de 5,2%. A prevalência foi significativamente maior entre adolescentes de 16 a 17 anos (10,1%), homens (7,1%), residentes não locais (6,4%), que frequentavam escolas de ensino médio (14,0%), já haviam experimentado tabaco (29,7%), tinha ambos os pais (17,2%) ou a maioria dos amigos (47,3%) como fumantes, tinha visto anúncios pró-tabaco (6,5%) ou não tinha visto anúncios antitabaco (8,7%) e estava altamente exposto ao fumo passivo (SHS) (8,2%) [52].

Entre os alunos de escolas profissionalizantes, o uso de tabaco na vida foi o correlato mais significativo, com os usuários tendo 3,10 (IC 95%: 2,36–4,08) vezes mais chances de uso de cigarro eletrônico. O tabagismo de amigos também foi uma correlação significativa, com aqueles que relataram a maioria ou todos os seus amigos como fumantes tendo 2,97 (IC 95%: 1,84–4,81) vezes maiores chances de uso de cigarro eletrônico e aqueles relatando alguns amigos como fumantes tendo 1,68 (IC 95%: 1,25–2,24) vezes maior chance de uso de cigarro eletrônico. As chances de uso de cigarro eletrônico foram 1,78 (IC 95%: 1,33–2,36) vezes maior do que para os homens, 1,73 (IC 95%: 1,01–2,98) vezes maior para alunos com pais fumantes e 1,42 (IC 95%: 1,05 –1,91) vezes maior para quem tinha conhecimento de propagandas pró-tabaco. Para cada aumento de unidade no desejo matinal e na mesada, as chances de uso de cigarro eletrônico aumentaram 1,90 (IC 95%: 1,64–2,20) e 1,11 (IC 95%: 1,03–1,18) vezes, respectivamente [52].

Entre os alunos que frequentavam escolas tradicionais, o tabagismo dos amigos foi o correlato mais significativo, com aqueles que relataram a maioria ou todos os amigos que fumavam tendo 4,87 (IC 95%: 2,78-8,54) vezes mais chances de usar cigarros eletrônicos e aqueles relatando alguns amigos como fumantes, tiveram 2,72 (IC 95%: 1,97–3,75) vezes mais chances de usar cigarros eletrônicos. O uso constante de tabaco também foi um correlato significativo, com os usuários tendo 3,78 (IC 95%: 2,68-5,34) vezes mais chances de uso de cigarro eletrônico. As chances de uso de cigarro eletrônico foram 2,12 (IC 95%: 1,54–2,91) vezes maior para aqueles que viram propagandas pró-tabaco, 1,99 (IC de 95%: 1,49–2,65) vezes maior para homens, 1,93 (IC 95%: 1,44–2,59) vezes maior para alunos com alta exposição ao SHS, e 1,68 (IC 95%: 1,01–2,80)

Parecer USP - OS 03/2022 - GGTAB (Dados Epidemiológicos) (2782292) SEI 25351.911221/2019-74 / pg. 4198

vezes maior para aqueles que relataram ambos os pais como fumantes. Além disso, para cada aumento de unidade no desejo matinal, mesada, as chances de uso de cigarro eletrônico aumentaram 1,58 (IC 95%: 1,36-1,83) vezes, 1,13 (IC 95%: 1,05-1,23) vezes, e 1,24 (IC de 95%: 1,03-1,50) vezes, respectivamente[52].

Um total de 5.127 alunos foram selecionados para participar, dos quais 4.618 responderam. Levando em consideração a taxa de resposta da escola, a taxa geral de resposta foi de 87,7%. Destes, 4.096 entrevistados tinham entre 13 e 15 anos. Quanto à distribuição por gênero, 51,5% eram meninos e 48,5% meninas. A prevalência de experimentação de cigarros eletrônicos foi estimada em 12,3% (IC 95%: 11,2–13,3%). O uso atual de cigarros eletrônicos foi de 2,8% (IC 95%: 2,3–3,3%). A prevalência do uso atual de cigarros de tabaco foi de 10,1% (IC95%: 9,1–11,0%) e o uso nunca foi de 30,4% (IC95%: 11,2–13,3%)[53].

A categoria “qualquer produto combustível” incluía cigarros de tabaco e outros produtos de tabaco combustíveis (cigarros enrolados, cachimbos, charutos, cigarrilhas, narguilés), enquanto a categoria “qualquer produto contendo nicotina” continha todos os tipos de produtos. Em todos os casos, o uso atual aumentou com a idade. Os cigarros de tabaco foram o tipo de produto mais comum. Uma vez que a soma da prevalência de tipo de produto individual foi maior do que a prevalência de “qualquer produto contendo nicotina”, é claro que muitos estudantes que usaram produtos contendo nicotina usaram mais de um tipo de produto. Na verdade, com base nos dados da pesquisa, 5,7% dos alunos eram usuários atuais de mais de um tipo de produto (IC95%: 5,0–6,4%). Entre os usuários atuais de pelo menos um tipo de produto, quase metade (42,4%, IC 95%: 38,2–46,5%) usava atualmente mais de um tipo de produto [53].

Verificou-se que a prevalência de uso de cigarro eletrônico foi de 3,9% entre os meninos e 1,7% entre as meninas. Houve tendência de aumento do uso atual de cigarro eletrônico com o aumento da idade, uma vez que a prevalência foi de 1,1%, 3,2% e 4,7% para os 13, 14 e 15 anos, respectivamente. Outros fatores que parecem estar significativamente associados positivamente ao uso de cigarro eletrônico incluem o uso atual de qualquer produto de tabaco

Parecer USP - OS 03/2022 - GGTAB (Dados Epidemiológicos) (2782292) SEI 25351.911221/2019-74 / pg. 4199

combustível, o uso de cigarro eletrônico por outros membros da família e menor nível de educação paterna. Nível de escolaridade materna, mesada por semana e tabagismo na família não foram associados ao uso de cigarro eletrônico [53].

A análise multivariável mostra que sexo masculino, aumento da idade, uso atual de qualquer produto combustível do tabaco e uso de cigarro eletrônico na família foram independentemente associados ao uso atual de cigarro eletrônico. Os meninos têm 2,56 vezes mais chance de serem usuários de cigarros eletrônicos em comparação com as meninas (IC 95%: 1,56–4,20). Tanto os de 14 quanto os de 15 anos tinham chances ajustadas significativamente maiores de usar cigarros eletrônicos do que os de 13 anos, com um odds ratio ajustado (aOR) de 2,01 (IC de 95%: 1,03–3,92) e 2,87 (IC de 95%: 1,48–5,56), respectivamente. Os usuários atuais de produtos de tabaco combustíveis tinham 7,85 vezes mais chances de serem usuários de cigarros eletrônicos em comparação com os não usuários (IC 95%: 5,00–12,3). O uso de cigarro eletrônico na família também foi um forte preditor (aOR: 5,72, IC 95%: 3,65–8,97). Por fim, o nível de escolaridade do pai não se mostrou significativamente associado ao uso de cigarro eletrônico. A proporção de meninos suscetíveis ao tabagismo foi de 11,3%. A proporção correspondente para as meninas foi de 14,4%. A suscetibilidade ao tabagismo também aumentou com a idade, visto que a prevalência foi de 9,6%, 15,4% e 15,5% entre as idades de 13, 14 e 15, respectivamente. Além disso, uma quantia maior de mesada por semana e o uso de cigarros eletrônicos também foram significativamente associados à suscetibilidade ao fumo [53].

As meninas tiveram uma suscetibilidade significativamente maior ao fumo em comparação aos meninos (aOR de meninos para meninas: 0,72, IC 95%: 0,57–0,92). Em comparação com os alunos de 13 anos, os de 14 e 15 anos apresentaram maior chance de serem suscetíveis ao tabagismo, com aOR de 1,61 (IC 95%: 1,22–2,12) e 1,63 (IC 95%: 1,19– 2,22), respectivamente. Além disso, ter 10–19 € ou mais de 20 € para gastar por semana também foi associado a uma maior suscetibilidade ao fumo, em comparação com não ter dinheiro para gastar. Respectivamente, aOR foi 2,41 (IC 95%: 1,28–4,53) e 2,24 (IC 95%: 1,10–4,58). Finalmente, o uso de cigarro eletrônico também foi considerado um

Parecer USP - OS 03/2022 - GGTAB (Dados Epidemiológicos) (2782292) SEI 25351.911221/2019-74 / pg. 4200

preditor de suscetibilidade ao tabagismo, com uma aOR de 3,06, (IC 95%: 1,73-5,41) [53].

Durante 2012–2018, a prevalência de tabagismo atual entre homens de 16–64 anos diminuiu de 45,4% (IC 95% 42,8–48,0) para 31,5% (IC 95% 28,9–34,1). Entre as mulheres, a mudança foi um pouco menor, com 20,0% (IC 95% 17,9–22,3) sendo fumantes em 2018 em comparação com 26,6% (IC 95% 24,4–28,9) em 2012. O declínio nas taxas de tabagismo foi estatisticamente significativo para ambos os sexos [54].

O mesmo período viu um aumento estatisticamente significativo no uso de cigarros eletrônicos. Entre os homens, a prevalência geral do uso do cigarro eletrônico aumentou de 1,4% (IC 95% 0,9–2,2) em 2012 para 3,7% (IC 95% 2,8–4,9) em 2018. Entre as mulheres, o uso do cigarro eletrônico aumentou de 0,6% (IC de 95% 0,3-1,1) em 2012 para 1,2% (IC de 95% 0,7-2,0) em 2018 [54].

Entre a população fumante, um aumento estatisticamente significativo no uso de cigarros eletrônicos durante 2012–2018 foi encontrado apenas para homens. Em 2018, os cigarros eletrônicos foram usados regularmente por 6,3% (IC 95% 4,2–9,0) dos homens fumantes em comparação com 2,3% (IC 95% 1,3–3,7) em 2012. Entre as mulheres fumantes, o uso de cigarros eletrônicos foi menor (2,0% (IC 95% 0,8–4,4) em 2018), e o respectivo aumento a partir dos níveis de 2012 (1,5%; IC 95% 0,7–3,4) foi muito sutil. Da mesma forma, um aumento no uso de cigarros eletrônicos durante o período do estudo foi observado para homens não fumantes. Em 2018, 5,2% (IC 95% 3,3–7,8) dos homens não fumantes usavam cigarros eletrônicos regularmente em comparação com apenas 1,1% (IC 95% 0,4–2,8) em 2012. Para mulheres não fumantes, a respectiva mudança foi de 0,8% (IC 95% 0,2–2,3) em 2012 para 2,7% (IC 95% 1,3–5,2) em 2018 [54].

Entre a população em geral, maiores chances de usar cigarros eletrônicos foram encontradas para os homens em comparação às mulheres (OR 2,3; IC 95% 1,7–3,1) e em idades mais jovens. Embora as diferenças educacionais não tenham sido estatisticamente significativas na análise ajustada, diferenças no uso de cigarro eletrônico foram encontradas para as variáveis do ano de estudo e do

Parecer USP - OS 03/2022 - GGTAB (Dados Epidemiológicos) (2782292) SEI 25351.911221/2019-74 / pg. 4201

tabagismo. Embora os efeitos do período sigam as tendências de prevalência descritas anteriormente, os fumantes tinham 3,6 vezes mais chances de serem usuários de cigarros eletrônicos do que os não fumantes [54].

Entre os fumantes, o uso de cigarro eletrônico foi significativamente maior entre homens em comparação com mulheres (OR 2,4; IC 95% 1,6–3,5) e na faixa etária mais jovem em comparação com 45–64 anos de idade (OR 2,3; IC 95% 1,1– 4.7). Em comparação com 2012, as chances relativas de uso de cigarro eletrônico entre fumantes foram mais altas em 2014 (OR 5,0; IC 95% 3,0–8,4)[54].

Entre ex-fumantes, maiores chances relativas de uso de cigarro eletrônico foram encontradas em grupos de idades mais jovens (vs. 45-64 anos) e entre aqueles com educação secundária (vs. terciária), mas diferenças no uso de cigarro eletrônico em todo o os gêneros não foram significativos. Em comparação com 2012, o uso de cigarros eletrônicos foi maior nos últimos anos de estudo [54].

A amostra combinada (N = 155.556) foi de 12,1% adultos jovens, 51,8% mulheres, 64,3% brancos não hispânicos, 11,7% negros não hispânicos e 15,8% hispânicos, incluindo 11,3% com taxa de pobreza inferior a 1,0 e 22,1% ex-fumantes e 15,0% atuais [55].

A prevalência geral de uso atual de cigarro eletrônico relatado foi 3,7% (2014), 3,5% (2015), 3,2% (2016), 2,8% (2017) e 3,2% (2018) e se encaixa em uma tendência significativa entre 2014-2018 (P = 0,03). Mudanças no uso atual de e-cigarro de 2014-2018 e 2017-2018 diferiram por idade (idade × ano P <0,001 e P = 0,009, respectivamente). Para adultos jovens, o uso atual de cigarro eletrônico relatado exibiu uma tendência significativa entre 2014-2018 (5,1%, 5,2%, 4,7%, 5,2%, 7,6%) e aumento bianual 2017-2018 (diferença, 2,4% [IC 95%, 0,4% -4,4%]). O uso relatado de cigarros eletrônicos não mudou significativamente entre adultos de 25 a 44 anos e diminuiu linearmente entre aqueles com idade de 45 a 64 anos e 65 anos ou mais entre 2014-2018; as mudanças de 2017-2018 não foram significativas nesses grupos. Resultados semelhantes foram observados para o uso diário de cigarro eletrônico relatado,

Parecer USP - OS 03/2022 - GGTAB (Dados Epidemiológicos) (2782292) SEI 25351.911221/2019-74 / pg. 4202

que diferiu significativamente por idade entre 2014-2018 (P <0,001) e 2017-2018 (P = 0,01) [55].

Entre os jovens adultos, no período entre 2014-2018 relatou-se que as tendências atuais de uso de cigarros eletrônicos aumentaram significativamente entre “nunca” e ex-fumantes e todos os subgrupos demográficos, exceto hispânicos. Os aumentos no uso de cigarros eletrônicos durante 2017-2018 foram significativos entre ex-fumantes, homens, brancos não hispânicos, pessoas de outras raças e aqueles com índice de pobreza de 4,0 ou mais [55].

Esta análise incluiu 27.920 mulheres com idades entre 18 e 44 anos (1.071 mulheres grávidas e 26.849 mulheres não grávidas). A prevalência ponderada (erro padrão [SE]) do uso de cigarro convencional atual foi significativamente menor entre mulheres grávidas (8,0% [2,4%]) do que entre mulheres não grávidas (14,3% [0,4%]; P = 0,01 para diferença). No entanto, a prevalência ponderada (SE) do uso atual de cigarro eletrônico não foi significativamente diferente entre mulheres grávidas (3,6% [2,4%]) e mulheres não grávidas (3,3% [0,2%]; P = 0,92 para diferença). A prevalência do uso atual de e-cigarros diferiu substancialmente pelo status de tabagismo convencional. Entre as mulheres grávidas, a prevalência ponderada (SE) do uso atual de e-cigarro foi de 38,9% (19,0%) entre os fumantes convencionais de cigarro, 1,3% (1,0%) entre ex-fumantes e 0,3% (0,3%) entre nunca fumantes. Entre as mulheres não grávidas, a prevalência ponderada de usuárias atuais de cigarros eletrônicos foi de 13,5% (0,8%) para fumantes convencionais de cigarro, 8,8% (1,0%) para ex-fumantes e 0,7% (0,1%) para “nunca” fumantes [56].

Este estudo transversal foi conduzido em três áreas de Bashkortostan, Rússia. Bashkortostan é uma república dentro da Federação Russa, localizada entre o Rio Volga e os Montes Urais. Tem uma população de 4,1 milhões, é composta por várias etnias e abrange mais de 143.600 km^2. Ufa é a capital do Bashkortostan e tem uma população de mais de 1 milhão. Sterlitamak é a segunda maior cidade de Bashkortostan com uma população de 274.000. Finalmente, Karagaevo é uma vila em Bashkortostan, que fica a 143 km de Ufa e tem uma população de 330 [57].

Parecer USP - OS 03/2022 - GGTAB (Dados Epidemiológicos) (2782292) SEI 25351.911221/2019-74 / pg. 4203

Em 2015, fez-se uma pesquisa anônima com alunos russos do ensino médio, onde avaliou-se dados demográficos, uso de tabaco e outras drogas, estratégias de enfrentamento e comportamentos relacionados a problemas. Um total de 778 alunos foram convidados a participar do estudo. Os dados foram coletados de 716 participantes (taxa de resposta de 92,1%), amostrados em nove escolas de ensino médio selecionadas localizadas nesses três locais na República do Bashkortostan, Federação Russa (Ufa, Sterlitamak e Karagaevo) [57].

A idade variou entre 15 e 18 anos (média de 16,27), com divisão quase uniforme por gênero (48,5% masculino; 51,5% feminino). Um total de 34,9% da amostra total (n = 716) tentou fumar narguilé pelo menos uma vez na vida, e 9,4% eram usuários há mais de 30 dias. A maioria dos usuários de narguilé na vida e nos últimos 30 dias usou o narguilé entre 1 e 10 vezes na vida ou nos últimos 30 dias, respectivamente. Os adolescentes representavam 3 grupos étnicos, da amostra total 29,0% eram russos, 50,6% eram tártaros / bashkir e 20,4% representavam outros grupos étnicos [57].

A análise bivariada mostrou que aqueles que experimentaram narguilé durante a vida, em comparação com aqueles que não o fizeram, eram significativamente mais velhos (idade média de 16,4 anos vs. 16,2 anos, p <0,01) e pontuaram mais alto na escala de enfrentamento da raiva (7,4 vs. 6,6 , p <0,01). Usuários de narguilé ao longo da vida em comparação com não usuários eram mais propensos a serem mulheres (43,6% vs. 56,4%, p = 0,05) e eram mais propensos a relatar o uso de cigarros (68,4% vs. 22,8%, p <0,01), cigarros eletrônicos (57,2% vs. 13,3%, p <0,01), álcool (73,6% vs. 23,4%, p <0,01) e maconha (12,0% vs. 0,6%, p <0,01). Usuários de narguilé ao longo da vida eram mais propensos a relatar serem disciplinados / suspensos da escola (10,4% vs. 4,9%, p <0,01); e ser preso ou ter um membro da família preso (7,2% vs. 3,4%, p <0,05) [57].

Usuários anteriores de narguilé há 30 dias, em comparação com aqueles que não fumaram narguilé nos últimos 30 dias, têm maior probabilidade de relatar a punição / suspensão da escola (19,4% vs. 5,6%, p <0,01), relatar o uso de

Parecer USP - OS 03/2022 - GGTAB (Dados Epidemiológicos) (2782292) SEI 25351.911221/2019-74 / pg. 4204

cigarros (58,2 % vs. 36,7%, p <0,01), cigarros eletrônicos (43,3% vs. 27,1%, p <0,01), consumo de álcool (83,6% vs. 36,5%, p <0,01) e experimentando maconha (17,9 % vs. 3,2%, p <0,01), em sua vida. Além disso, os usuários de narguilé nos últimos 30 dias eram menos propensos a viver com ambos os pais (65,7% vs. 76,9%, p <0,05) e relataram menor escolaridade do pai (p <0,01). Não houve diferenças de gênero entre os usuários de narguilé nos últimos 30 dias [57].

A análise multivariada revelou que, após o ajuste para outras variáveis, uso na vida de cigarros eletrônicos (OR = 4,62; IC 95%, 2,65, 8,05), álcool (OR = 5,61; IC 95%, 3,56, 8,86), maconha (OR = 8,05; IC de 95%, 1,91, 33,81) e tendo problemas na escola (OR = 2,30; IC de 95%, 1,04, 5,07) foram associados a maiores chances de uso de narguilé na vida. Além disso, um aumento de 1-DP na idade foi associado com chances 29% maiores (OR = 1,29; IC de 95%, 1,03, 1,62), enquanto um aumento de 1-DP na escala de enfrentamento da raiva foi associado a chances 41% maiores (OR = 1,41; IC 95%, 1,10, 1,80) de ser um usuário vitalício. Finalmente, os homens tinham chances marginalmente mais baixas (OR = 0,66; IC 95%, 0,43, 1,03) de serem usuários de narguilé ao longo da vida, em comparação com as mulheres [57].

O uso de álcool ao longo da vida (OR = 5,39; 95% CI, 2,36, 12,35), e tendo problemas escolares (OR = 5,82; 95% CI, 2,13, 15,87), foram associados a maiores chances de uso de narguilé nos últimos 30 dias. Um aumento de 1 DP na idade (OR = 1,71; IC de 95%, 1,20, 2,46), bem como um aumento de 1 DP na escala de enfrentamento da raiva (OR = 1,40; IC de 95%, 1,02, 1,93) foram associados a 71 % e 40% mais chances de ser usuário do narguilé há 30 dias, respectivamente. Enquanto isso, pertencer a outros grupos étnicos em relação à etnia russa (OR = 0,44; IC de 95%, 0,19, 0,99) foi associado a menores chances de uso de narguilé nos últimos 30 dias [57].

Usamos dados de 2017 a 2020 do estudo Monitoring the Future (MTF), uma amostra transversal representativa nacionalmente de alunos da oitava, décima e décima segunda série. A coleta de dados ocorre anualmente com mais de 40.000 alunos em aproximadamente 400 escolas públicas e privadas nos

Parecer USP - OS 03/2022 - GGTAB (Dados Epidemiológicos) (2782292) SEI 25351.911221/2019-74 / pg. 4205

Estados Unidos. Cerca de 14.000 alunos da oitava série (principalmente em escolas de ensino médio), 15.000 alunos da décima série e 13.000 alunos da décima segunda série são pesquisados a cada ano. No entanto, o tamanho da amostra de 2020 foi de cerca de 25% da coleta de dados típica, como resultado da suspensão da coleta de dados devido à pandemia em março de 2020[89].

A amostra geral do estudo para cada série de 2017 a 2020 foi semelhante entre as séries; 11.189 para a oitava série, 12.882 para a décima série e 11.385 para a décima segunda série. As participantes do sexo feminino foram 52,6% e os participantes do Non Hispanic White (NHW) foram aproximadamente metade (49,8%, 51,5% e 54,0%) da população amostrada na oitava, décima e décima segunda séries, respectivamente. Mais da metade dos participantes tinha a escolaridade dos pais mais alta de um diploma universitário ou superior, com 60,8% na oitava série, 58,4% na décima série e 52,2% na décima segunda série. Entre os alunos da oitava, décima e décima segunda série, respectivamente, o uso exclusivo de cigarro eletrônico foi mais prevalente (6,4%, 13,2%, 13,8%), seguido pelo uso duplo (2,7%, 4,5%, 8,9%) e uso exclusivo de combustíveis (1,5%, 2,5%, 5,3%) para 2017 a 2020[89].

Os padrões de uso do tabaco variaram de acordo com o sexo e a série. Os meninos tiveram chances menores do que as mulheres de uso exclusivo de cigarro eletrônico na oitava série, chances maiores de uso duplo na décima e décima segunda séries e chances maiores de uso exclusivo de combustíveis na décima segunda série, em comparação com nenhum uso. Os alunos do oitavo ano do sexo masculino tiveram chances 19% menores do que as mulheres de usar exclusivamente cigarros eletrônicos quando comparados a não usar (aOR = 0,81, IC 95% = 0,68–0,98). No entanto, os adolescentes do sexo masculino tiveram chances maiores do que as mulheres de uso duplo no décimo (aOR = 1,67, 95% CI = 1,33–2,09; Tabela 3) e décimo segundo (aOR = 2,16, 95% CI = 1,82–2,57; notas quando comparados a nenhum uso. Na décima segunda série, os meninos tiveram chances maiores do que as mulheres de uso exclusivo de combustíveis (aOR = 1,49, IC 95% = 1,21–1,84). Não encontramos associação entre sexo e uso exclusivo de combustíveis na oitava e décimas séries, sexo e

Parecer USP - OS 03/2022 - GGTAB (Dados Epidemiológicos) (2782292) SEI 25351.911221/2019-74 / pg. 4206

uso exclusivo de cigarro na décima e décima segunda séries, e sexo e uso duplo na oitava e décima segunda séries[89].

Etnia, adolescentes de grupos raciais/étnicos minoritários geralmente tinham chances menores de cigarro eletrônico exclusivo e uso duplo quando comparados a adolescentes NHW, com resultados mistos sobre a associação entre raça/etnia e uso exclusivo de combustíveis. Em todos os modelos ajustados, os adolescentes de minorias raciais/étnicas tiveram chances menores do que os NHWs de usar exclusivamente cigarros eletrônicos. Da mesma forma, nos modelos da décima e décima segunda série, os adolescentes de grupos raciais/étnicos minoritários tiveram chances menores do que os adolescentes NHW de uso duplo quando comparados a nenhum uso. No modelo da oitava série, Non-Hispanic Black (NHB) e adolescentes hispânicos tiveram maiores chances (aOR = 2,20, 95% CI = 1,24–3,90, aOR = 1,70, 95% CI = 1,09–2,66, respectivamente[89].

Adolescentes mais jovens cuja maior escolaridade dos pais era um diploma universitário de 4 anos ou mais tinham cerca de metade das chances de combustível exclusivo (oitava série: aOR = 0,43, 95% CI = 0,23–0,78; décima série: aOR = 0,45, 95% CI = 0,24 –0,84; e décima segunda série: aOR = 0,65, 95% CI = 0,50–0,86) e uso duplo (oitava série: aOR = 0,45, 95% CI = 0,27–0,74; décima série: aOR = 0,51, 95% CI = 0,35 –0,74) do que aqueles cuja maior escolaridade dos pais era menor que o ensino médio. Não houve associação entre escolaridade dos pais e uso duplo entre os alunos da décima segunda série. No entanto, os alunos da décima segunda série cuja escolaridade dos pais era de ensino médio ou mais tiveram maiores chances de uso exclusivo de cigarro eletrônico (em comparação com nenhum uso) do que aqueles com menos de ensino médio[89].

Para recrutar participantes e conduzir uma pesquisa on-line nacional de 6 a 14 de maio de 2020, usamos a tecnologia de gerenciamento de pesquisa e recrutamento da Qualtrics. A Qualtrics mantém um banco de dados de membros do painel que são recrutados por meio de sites de jogos, mídia social, portais de fidelidade do cliente e recrutamento de interceptação de sites. Com base em

Parecer USP - OS 03/2022 - GGTAB (Dados Epidemiológicos) (2782292) SEI 25351.911221/2019-74 / pg. 4207

nosso projeto de amostragem não aleatória, a Qualtrics forneceu aos membros do painel um link para uma descrição da pesquisa. O consentimento informado foi obtido de todos os participantes envolvidos no estudo. Cotas de amostragem foram usadas para recrutar por idade (ou seja, uma proporção igual de adolescentes de 13 a 17 anos, adultos emergentes de 18 a 20 anos e adultos jovens de 21 a 24 anos); uso de cigarro eletrônico (ou seja, uma proporção igual de usuários que já usaram cigarros eletrônicos para usuários que nunca usaram cigarros eletrônicos); e sexo e raça/etnia (ou seja, para equilibrar a porcentagem de participantes de acordo com os dados do Censo dos EUA)[90].

Nossa amostra foi composta por 2.168 nunca usuários e 2.183 nunca usuários de cigarros eletrônicos (total n = 4.351). Em nossa amostra total, 66,4% tinham de 13 a 20 anos e 33,6% de 21 a 24 anos, 50,4% do sexo feminino. Em termos de raça/etnia, 13,8% se identificaram como AA/negros não hispânicos, 15,2% como hispânicos ou latinos, 6,1% como outros/ multirraciais não hispânicos, 4,8% como asiáticos/ilhéus do Pacífico não hispânicos e o restante 60,0% como branco não hispânico. Uma descrição detalhada da amostra total está disponível em outro lugar. Entre os usuários, 906 relataram ter usado cigarros eletrônicos, mas não nos últimos 30 dias (ex-usuários) e 1.086 relataram ter usado cigarros eletrônicos nos últimos 30 dias. Mais de dois terços de todos os ex-usuários e usuários nos últimos 30 dias em nossa amostra tinham menos de 21 anos de idade, 71% dos ex-usuários e pouco mais da metade dos usuários nos últimos 30 dias eram do sexo feminino, e em descendência ordem, brancos não hispânicos, hispânicos não AA/negros e AA/negros não hispânicos que eram ex-usuários e usuários nos últimos 30 dias provavelmente usariam no futuro. Entre 1.281 usuários de dispositivos descartáveis, 45,4% eram ex-usuários e 54,6% eram usuários nos últimos 30 dias. Entre os 1.694 usuários de dispositivos baseados em cápsulas/cartuchos, 54,5% eram ex-usuários e 45,5% eram usuários há mais de 30 dias. Entre os 1.227 usuários de outros tipos de dispositivos, 59,6% eram ex-usuários e 40,4% eram usuários nos últimos 30 dias. Entre os usuários regulares, 66,3% dos ex-usuários e 94,5% dos 1.034 usuários dos últimos 30 dias pretendem usar nos próximos seis meses[90].

Parecer USP - OS 03/2022 - GGTAB (Dados Epidemiológicos) (2782292) SEI 25351.911221/2019-74 / pg. 4208

No geral, 32,5% dos 2.031 nunca usuários que responderam a perguntas relacionadas à suscetibilidade eram suscetíveis a usar qualquer tipo de cigarro eletrônico no futuro. Em relação à suscetibilidade específica dos nunca usuários a diferentes dispositivos, 26,1% dos nunca usuários descartáveis eram suscetíveis ao uso de descartáveis, 30,4% dos nunca usuários baseados em cápsulas/cartuchos eram suscetíveis a usar dispositivos baseados em cápsulas/cartuchos e 25,3% dos outros Os nunca usuários de cigarros eletrônicos (como mods) eram suscetíveis a usar outros dispositivos de cigarros eletrônicos. Adultos jovens (AYAs) com idade entre 13–20 versus 21–24 anos de idade eram menos propensos a usar outros dispositivos de cigarro eletrônico, como mods (aOR = 0,60, 0,43–0,85). AYAs negros/afro-americanos não hispânicos eram menos propensos a usar cápsulas/cartuchos (aOR = 0,36, 0,16–0,80) e outros dispositivos de cigarro eletrônico (como mods) (aOR = 0,42, 0,20–0,84) em comparação com brancos não hispânicos AYAs[90].

Além disso, a suscetibilidade para usar todos os tipos de dispositivos era mais provável entre AA/AYAs negros não hispânicos em comparação com AYAs brancos não hispânicos (descartáveis (aOR = 1,48, 1,09–2,00); baseados em cápsulas/cartuchos (aOR = 1,35, 1,00– 1,81); outros dispositivos de cigarro eletrônico (aOR = 1,55, 1,14–2,09)). Os AYAs hispânicos não-AA/negros eram mais propensos a serem suscetíveis ao uso de dispositivos baseados em cápsulas/cartuchos (aOR = 1,38, 1,00–1,90) e outros AYAs não-hispânicos multirraciais eram mais propensos a serem suscetíveis ao uso de outros e - aparelhos de cigarro (aOR = 1,98, 1,19–3,29) em comparação com AYAs brancos não hispânicos. Ter uma mãe que concluiu o ensino superior em comparação com o ensino médio tornou um indivíduo menos propenso a usar um descartável (aOR = 0,71, 0,54–0,94) ou outro dispositivo de cigarro eletrônico (aOR = 0,70, 0,53–0,93)[90].

Os AYAs eram mais propensos a serem usuários de descartáveis há mais de 30 dias em comparação com ex-usuários se eles se identificassem como AYAs multirraciais não hispânicos/outros AYAs em comparação com AYAs brancos não hispânicos (descartáveis (aOR = 1,60, 1,04–2,45); vagem / baseado em cartucho (aOR = 1,58, 1,08–2,30); outros dispositivos de cigarro eletrônico (aOR

Parecer USP - OS 03/2022 - GGTAB (Dados Epidemiológicos) (2782292) SEI 25351.911221/2019-74 / pg. 4209

= 1,69, 1,09–2,62)). Os AYAs que se identificam como AA/negros não hispânicos em comparação com os AYAs brancos não hispânicos eram mais propensos a usar dispositivos baseados em cápsulas/cartuchos nos últimos 30 dias em comparação com ex-usuários (aOR = 1,51, 1,10–2,06) e outros e- dispositivos de cigarro nos últimos 30 dias em comparação com ex-usuários (aOR = 2,58, 1,76–3,79). Para outros dispositivos de cigarro eletrônico, AYAs que se identificam como outros/multirraciais não hispânicos em comparação com brancos não hispânicos eram mais propensos a ter usado outros dispositivos de cigarros eletrônicos nos últimos 30 dias em comparação com ex-usuários (aOR = 1,89, 1,36 –2,64). Os AYAs eram menos propensos a serem usuários nos últimos 30 dias em comparação com os ex-usuários se tivessem menos de 21 anos de idade versus 21 anos ou mais (descartáveis (aOR = 0,73, 0,56–0,94); baseados em cápsulas/cartuchos (aOR = 0,58, 0,46–0,73); outros dispositivos de cigarro eletrônico (aOR = 0,50, 0,38–0,64) e identificados como femininos em comparação com os masculinos (descartáveis (aOR = 0,61, 0,47–0,79); baseados em cápsulas/ cartuchos (aOR = 0,50, 0,40–0,63); outros dispositivos de cigarro eletrônico (aOR = 0,43, 0,33–0,57)[90].

Fatores sociodemográficos limitados foram associados à intenção de ex-usuários de usar o mesmo dispositivo no futuro. AYA sempre usuários de outros dispositivos de cigarro eletrônico eram mais propensos a usar os mesmos tipos de dispositivos nos próximos seis meses se tivessem menos de 21 anos em comparação com 21 anos ou mais (aOR = 1,53, 1,07–2,17). Entre os usuários nos últimos 30 dias, AYAs eram menos propensos a usar descartáveis nos próximos seis meses se identificados como AA/negros não hispânicos (aOR = 0,34, 0,18–0,64) e menos propensos a usar outros dispositivos de cigarros eletrônicos se identificados como hispânicos não-AA/negros (aOR = 0,45, 0,23–0,86) em comparação com AYAs brancos não-hispânicos[90].

Um total de 1.006 participantes foram incluídos no estudo, dos quais 949 (94,3%) completaram a pesquisa. Os participantes tinham idade média de 23,36 anos (DP ±3,97), e a maioria dos entrevistados tinha entre 18 e 24 anos (61,9%). Uma proporção de homens para mulheres de 1:1,25 foi obtida na população do estudo. Cerca de 87,95% dos participantes possuíam diploma de nível superior

Parecer USP - OS 03/2022 - GGTAB (Dados Epidemiológicos) (2782292) SEI 25351.911221/2019-74 / pg. 4210

ou superior, enquanto 11,8% haviam concluído o ensino médio e 0,2% não concluíram o ensino médio. Vinte e oito por cento (27,9%) dos entrevistados relataram ter histórico de consumo de álcool. A maioria dos entrevistados já tinha ouvido falar de cigarros eletrônicos (59,7%), enquanto 26,3% reconheceram as imagens de cigarros eletrônicos nas postagens nas redes sociais. Cinquenta e um (7,9%; IC 95%: 5,8,10,0) entrevistados relataram já ter usado cigarros eletrônicos, dos quais seis (0,9%; 6/51) eram usuários atuais (usaram cigarros eletrônicos nos últimos 30 dias) e quarenta cinco (7,0%) eram ex-usuários (>30 dias desde o último uso). Entre os participantes que já usaram cigarros eletrônicos (n = 51), cerca de 41,2% relataram uso na vida entre 2 e 10 dias e 3,9% relataram mais de 50 dias, com a maioria (n = 37, 72,6%) usando-o em casa. O uso de cigarros eletrônicos nos últimos 30 dias entre os entrevistados que relataram ter usado foi de 11,8% (n = 6). Além disso, entre os usuários de cigarro eletrônico (n = 51), cerca de 9,8% (n = 5) relataram uma intenção de parar, enquanto 17,6% (n = 9) de 51 usuários de cigarro eletrônico relataram uma tentativa real de parar nos últimos 12 meses[97].

Questão 5

Existe associação entre a redução de prevalência de uso de cigarros convencionais e o aumento da prevalência de uso de DEF?

O estudo PATH é um coorte longitudinal, nacionalmente representativo, de jovens e adultos nos EUA para reunir informações sobre os padrões de uso do tabaco e comportamentos de saúde associados. Os dados foram coletados de 12 de setembro de 2013 a 14 de dezembro de 2014 (Onda 1 (W1)); de 23 de outubro de 2014 a 30 de outubro de 2015 (Onda 2 (W2)); e de 19 de outubro de 2015 a 23 de outubro de 2016 (Onda 3 (W3)) [(58)].

A amostra analítica na W1 incluiu adultos que se auto identificaram como usuários estabelecidos de qualquer produto do tabaco (n = 14.369 / 32.320, porcentagem ponderada de 22,8 ± 0,3%). Entre os 14.369 usuários adultos de W1, n = 11.615 também foram avaliados na W2 [(58)].

Parecer USP - OS 03/2022 - GGTAB (Dados Epidemiológicos) (2782292) SEI 25351.911221/2019-74 / pg. 4211

A prevalência da frequência diária de uso de tabaco na W2 foi mais alta nos grupos de usuários para: Cigarro (82,6%), Cigarro Eletrônico (75,8%), apenas sem fumaça (72,0%), Cigarro mais Cigarro Eletrônico (83,3%) e Produtos Múltiplos (83,0%). A prevalência de uso diário foi mais baixa entre os usuários de Charuto, com 19,3% de charuto tradicional, 35,6% de cigarrilha e 41,1% de usuários de charuto com filtro fumando diariamente. Níveis mais elevados na W2 do que na W1 foram associados ao uso diário dos produtos: somente cigarro (p <0,01), Cigarro e E-Cigarros (p <0,01) e Produtos múltiplos (p <0,01) [58].

Na associação da onda 1 com subsequente abandono específico do produto, adição de produtos de tabaco ou troca para diferentes produtos de tabaco na W2, as taxas foram: de tentativas de abandono semelhantes entre os grupos de uso de tabaco W1, e variaram de 37,4% para usuários sem fumaça a 49,8% entre Cigarro mais E - Usuários de cigarros [58].

Vias Longitudinais Ponderadas [Período de 12 meses (P12M), Período de 30 dias (P30D) e iniciação P30D frequente) entre W1 (de nunca usuários) e duas ondas sequenciais de uso (W2 e W3) [59]

Entre W1 de nunca usuários de tabaco, 24,4% (IC 95%: 23,4–25,4) dos jovens, 22,8% (IC 95%: 20,0–26,0) dos adultos jovens e 4,0% (IC 95%: 3,1–5,0) dos adultos 25 + começou a usar qualquer produto de tabaco em W2 ou W3. DEFs teve a maior proporção de iniciação P12M de W1 a W3 para jovens (22,7% [IC 95%: 21,6-23,7]), adultos jovens (28,4% [IC 95%: 26,5-30,4]) e adultos com 25+ (6,7 % [IC de 95%: 6,3–7,2]) em comparação com as taxas de iniciação P12M de todos os outros produtos. Em todas as faixas etárias, a iniciação do P12M foi mais baixa para o tabaco sem fumaça em comparação com os outros quatro produtos do tabaco. Em comparação com a iniciação P12M, a porcentagem de iniciação P30D em todos os produtos de tabaco específicos teve menos variabilidade em cada faixa etária, variando de 1,8% a 6,4% entre os jovens, 1,4% a 7,4% entre os adultos jovens e 0,5% a 2,3% entre os adultos 25 +. Semelhante às taxas de iniciação P12M, ENDS teve a maior proporção de iniciação P30D de W1 a W3 em comparação com as taxas de iniciação P30D de todos os outros produtos entre jovens (6,4% [IC 95%: 5,8-7,1]) e adultos jovens

Parecer USP - OS 03/2022 - GGTAB (Dados Epidemiológicos) (2782292) SEI 25351.911221/2019-74 / pg. 4212

(7,4% [95 % CI: 6,4–8,4]). A iniciação frequente de P30D para jovens, adultos jovens e adultos com mais de 25 anos era rara, com taxas iguais ou inferiores a 1,1% para cada um dos produtos de tabaco específicos [59].

Iniciação W1-W2 e W2-W3, iniciação P30D e iniciação P30D frequente entre W1 de nunca usuários [59]

Examinando a iniciação específica do produto do tabaco em cada um dos intervalos de um ano para cada um dos cinco produtos do tabaco, DEFs teve a maior proporção de iniciação P12M em W1-W2 para cada faixa etária (jovens: 15,8% [IC 95%: 15,0 –16,7]; adultos jovens: 23,8% [IC 95%: 22,1–25,7]; adultos 25+: 5,5% [IC 95%: 5,1–5,9]). Na juventude, a iniciação do produto específico P30D foi de 2–3%, exceto para tabaco sem fumaça (<1%) e a iniciação frequente do P30D foi inferior a 1% para todos os produtos. Em adultos jovens, a iniciação do P12M W2 de DEFs foi a mais alta (23,8% [IC 95%: 22,1-25,7]) em comparação com outros produtos, como narguilé (9,8% [IC 95%: 8,6-11,1]), charutos (7,3% [IC 95%: 6,4–8,4]), cigarros (7,0% [IC 95%: 6,0–8,2]) e tabaco sem fumaça (1,4% [IC 95%: 1,1–1,8]). Da mesma forma, em adultos com mais de 25 anos, a iniciação do P12M W2 DEFs foi a mais alta (5,5% [IC 95%: 5,1-5,9]) em comparação com o narguilé (0,8% [IC 95%: 0,7-1,0]), charutos (2,0% [95 % CI: 1,7–2,3]), cigarros (1,2% [95% CI: 0,9–1,6]) e tabaco sem fumaça (0,3% [95% CI: 0,2–0,4]). Em adultos jovens, a iniciação W2 P30D de produtos específicos do tabaco foi de aproximadamente 4-5%, exceto para o tabaco sem fumaça (0,8%), e a iniciação frequente P30D de produtos específicos foi <1%. Em adultos com mais de 25 anos, menos de 2% dos adultos com mais de 25 anos iniciaram um produto de tabaco específico nos últimos 30 dias, e menos de 1% iniciaram o uso frequente de P30D de um produto de tabaco [59].

Examinando as taxas de iniciação de um ano entre W2-W3, as diferenças entre os produtos foram menos pronunciadas. Na juventude, DEFs tiveram 6,5% [IC 95%: 6,0–7,1]) iniciação P12M W3 em comparação com o cigarro (4,2% [IC 95%: 3,8–4,6]), charuto (3,6% [IC 95%: 3,2–4,0]), narguilé (2,6% [IC 95%: 2,4–3,0]) e tabaco sem fumaça (1,7% [IC 95%: 1,5–2,0]). Em adultos jovens, a iniciação de P12M W3 de cada produto foi de aproximadamente 5–6%, embora o tabaco sem

Parecer USP - OS 03/2022 - GGTAB (Dados Epidemiológicos) (2782292) SEI 25351.911221/2019-74 / pg. 4213

fumaça tenha sido muito menor do que outros produtos a 1,4% (IC 95%: 1,1–1,8). Em adultos jovens, o início de P30D de cada produto foi de aproximadamente 2–4%, exceto para tabaco sem fumaça (0,8%) e o início frequente de P30D de W3 foi inferior a 1%. Em adultos com mais de 25 anos, a iniciação de P12M W2-W3 de cigarros, DEFs e charutos foi de aproximadamente 1–2%, com narguilé e tabaco sem fumaça iniciado em menos de 1%. A iniciação P30D W3 e iniciação frequente de P30D foram ambas menores de 1% [59].

W1-W2-W3 vias de iniciação do uso de tabaco exclusivo e politabaco P30D entre W1 usuários "nunca" de tabaco [59]

Em todas as idades, mais W1 adultos 25+ "nunca" usuários permaneceram nunca usuários em todas as três ondas em comparação com jovens e adultos jovens (jovens, 89,3% [IC 95%: 88,4–90,1]; adultos jovens, 86,6% [IC 95%: 83,9–88,9]; adultos com 25+, 97,3% [IC 95%: 96,3–98,0]) [59].

W3 Uso exclusivo e de politabaco entre W2 P30D iniciantes de DEFs ou cigarros [59]

Entre os jovens W2 P30D iniciantes exclusivos de DEFs, a transição para nenhum uso de tabaco em W3 foi a via mais comum (59,0% [IC 95%: 48,4-68,8]). Entre os jovens que iniciaram o tabagismo exclusivo P30D em W2, não usar tabaco em W3 também foi a via mais comum (40,3% [IC 95%: 28,7–53,1]). Cerca de 20% dos jovens W1 nunca usuários de tabaco foram para o grupo dos iniciantes de DEFs exclusivos em W2, que permaneceram usuários exclusivos de DEFs em W3. Da mesma forma, cerca de 19% dos jovens W1 nunca usuários de tabaco foram para o grupo dos iniciantes exclusivos de cigarros W2, que permaneceram usuários exclusivos de cigarros em W3. Cerca de 19% dos jovens que iniciaram o uso exclusivo do cigarro no W2 fizeram a transição para DEFs e o uso do cigarro no W3. Jovens que iniciaram com uso exclusivo de DEFs em W2 e transição para DEFs e uso de cigarro em W3 foram menos comuns, e esta estimativa foi sinalizada devido ao alto erro padrão relativo [59].

Parecer USP - OS 03/2022 - GGTAB (Dados Epidemiológicos) (2782292) SEI 25351.911221/2019-74 / pg. 4214

Entre os três grupos de idade, as análises transversais ponderadas revelaram que o uso de tabaco nunca diminuiu a cada ano de 2013 a 2016, refletindo aumentos gerais na iniciação do tabaco na população durante esse período. Em comparação com cigarros, charutos, narguilé e tabaco sem fumaça, DEFs teve a maior proporção de iniciação P12M da Onda 1 à Onda 3 (W3) para cada faixa etária. Entre jovens iniciadores da Onda 2 P30D de DEFs ou cigarros exclusivos, o desfecho W3 mais comum foi não usar nenhum tabaco (DEFs: 59,0% (IC 95% 48,4 a 68,8); cigarros: 40,3% (IC 95% 28,7 a 53,1)) [59].

Entre os japoneses adultos, 21,6% eram usuários atuais do produto; 20,1% usam cigarros atualmente; 18,4% usam um único produto; 17,0% usam apenas cigarros; 1,1% atualmente usam apenas produtos aquecidos de tabaco (HTPs); e 0,2% atualmente usam apenas cigarros eletrônicos. Em termos de uso de múltiplos produtos do tabaco, 3,2% atualmente usam múltiplos produtos do tabaco; 2,6% atualmente usam produtos duplos; 2,5% usavam produtos duplos, incluindo cigarros; 1,6% usavam tanto cigarros quanto HTPs; 0,6% usavam tanto cigarros quanto e-cigarros; e 0,6% usava atualmente mais de dois produtos. O percentual ponderado de tabagismo (20,1%) ficou próximo à estimativa representativa nacional de prevalência de tabagismo (19,8%) [60].

Os cigarros foram os mais populares entre os usuários atuais de produtos para uso único (78,8%) e múltiplo (14,2%), enquanto os HTPs foram o segundo mais popular para uso único (5,2%) e múltiplo (10,6%). Outros produtos além dos cigarros eram predominantemente usados por múltiplos usuários de produtos do tabaco [60].

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 do cigarro, a prevalência do uso de múltiplos produtos do tabaco foi maior entre aqueles que não perceberam nenhum risco (6,1%) do que entre aqueles que perceberam (2,8%). Da mesma forma, pela percepção de risco dos e-cigarros / HTPs, a prevalência do uso de múltiplos produtos do tabaco

Parecer USP - OS 03/2022 - GGTAB (Dados Epidemiológicos) (2782292) SEI 25351.911221/2019-74 / pg. 4215

foi maior entre aqueles que não perceberam nenhum risco (4,8%) do que naqueles que perceberam (3,5%) [60].

As chances de uso de múltiplos produtos de tabaco foram significativamente menores para viúvos / divorciados (aOR = 0,37, IC de 95% = 0,19-0,69) do que para casados, mas maiores para homens (aOR = 1,55, IC 95% = 1,09-2,20) do que mulheres, adultos com idades entre 25 a 34 anos (aOR = 2,17, IC 95% = 1,55–3,02) do que com 35 a 44 anos, adultos que concluíram o ensino fundamental (aOR = 1,73, IC 95% = 1,05–2,86) do que a universidade (4 anos ou mais) e sem proibição de fumar em ambientes fechados (aOR = 1,79, IC de 95% = 1,12–2,87) do que proibição completa [60].

Entre 2014 e 2019, a proporção de escolas na Nova Zelândia com turma do 10º ano que participaram da pesquisa variou de 39% a 54% (média de 50%, DP 5,8) e a participação dos alunos variou de 36% a 52% (média de 45%, SD 5,4). As características demográficas foram semelhantes entre os anos de pesquisa, com cerca de 21% dos alunos se identificando como Maori, 9% como do Pacífico, 51% do sexo feminino [61].

Entre 2014 e 2019, houve um aumento significativo na proporção de alunos que já experimentaram cigarros eletrônicos: de 20,8% (6337 de 30 444) para 37,3% (10 093 de 27 083; p <0 · 0001), e a proporção de pessoas que já fumaram cigarros diminuiu significativamente de 23,1% (7156 de 31 021) para 19,6% (5375 de 27 354; p <0,0001). Entre 2018 e 2019 (um período em que o acesso aos cigarros eletrônicos de nicotina aumentou na Nova Zelândia), a proporção de alunos que já experimentaram cigarros eletrônicos aumentou de 33,3% (9480 de 28 433) para 37,3% (10 093 de 27 083; p <0 · 0001). Um pequeno, mas significativo aumento na proporção de estudantes que já fumaram um cigarro (mesmo uma baforada) também foi observado entre 2018 e 2019: de 18,9% (5443 de 28 756) para 19,6% (5375 de 27 354; p = 0,031) [61].

O uso diário de cigarros eletrônicos aumentou significativamente entre 2015 e 2019, e o uso diário de cigarros diminuiu significativamente entre 2014 e 2019. No entanto, o uso diário de qualquer um dos produtos foi muito baixo (<4%),

Parecer USP - OS 03/2022 - GGTAB (Dados Epidemiológicos) (2782292) SEI 25351.911221/2019-74 / pg. 4216

independentemente do ano. Entre 2018 e 2019, a proporção de alunos que eram usuários diários de cigarros eletrônicos aumentou de 1,8% (494 de 27 693) para 3,1% (832 de 26.532; p <0,0001). Não houve mudança na prevalência de tabagismo diário entre 2018 e 2019. Os alunos do sexo masculino tinham cerca de 1,5 vezes mais probabilidade do que as mulheres de usar cigarros eletrônicos diariamente, mas menos probabilidade de fumar diariamente [61].

Em números absolutos, nos últimos 5–6 anos, a maioria dos alunos que já experimentou cigarros eletrônicos não eram fumantes, mas muito poucos eram usuários diários de cigarros eletrônicos. Em 2019, 24,6% (5349 de 21 776) dos não fumantes relataram já ter experimentado um cigarro eletrônico, mas apenas 0,8% (175 de 21 385) eram usuários diários de cigarros eletrônicos. Em comparação, quase todos os fumantes regulares ou diários em 2019 haviam experimentado um cigarro eletrônico, e cerca de um terço dos fumantes diários também usava cigarros eletrônicos diariamente (equivalente a 0,6% [159 de 27633] de todos os alunos) [61].

Os dados foram obtidos da Pesquisa de Comportamento de Risco da Juventude de Zhejiang (YRBS) 2017, que é uma pesquisa baseada na escola que avalia os comportamentos de risco em adolescentes [62].

Dos 22.878 alunos incluídos no estudo, 1.214 (5,31%, IC 95%: 5,02% -5,60%) eram fumantes. Além disso, 16.149 (70,61%, IC 95%: 70,02% -71,20%) já ouviram falar de e-cigarros e 492 (2,15%, IC 95%: 1,97% -2,35%) eram usuários atuais de e-cigarros. A prevalência geral do uso atual de cigarros eletrônicos foi relativamente baixa, mas aumentou significativamente com o status de fumante e o número de cigarros fumados todos os dias: “nunca” fumantes 1,02% (IC 95%: 0,88% -1,18%), “sempre” fumantes 6,67% (95% IC: 5,96% -7,42%), fumantes atuais 17,97% (IC 95%: 15,85% -20,25%); menos de 1 cigarro por dia 1,08% (IC 95%: 0,95% -1,23%), 2-10 cigarros por dia 34,56% (IC 95%: 30,65% -38,63%), mais de 10 cigarros por dia 68,83% (95 % CI: 57,26% -78,91%). Além disso, a prevalência do uso atual de e-cigarros foi maior em adolescentes que tentaram parar de fumar (17,54% vs. 8,13%), foram expostos ao fumo passivo (5,04% vs. 1,41%), já usaram outros produtos do tabaco (47,98 % vs. 1,79%), viviam com

Parecer USP - OS 03/2022 - GGTAB (Dados Epidemiológicos) (2782292) SEI 25351.911221/2019-74 / pg. 4217

fumantes (2,52% vs. 0,96%), não percebiam o tabagismo como prejudicial (8,50% vs. 1,98%) (todos P <0,001) [62].

O uso de cigarros eletrônicos em adolescentes foi significativamente associado a fumar (OR: 2,12, IC 95%: 1,31–3,42), tabagismo atual (OR: 1,88, IC 95%: 1,19 -2,95), tentativa de parar de fumar (OR: 1,44, IC 95%: 1,02-2,04), exposição à fumaça de segunda mão (OR: 1,81, IC 95%: 1,29-2,53),” sempre” uso de outros produtos do tabaco (OR: 4,93, IC 95%: 3,24–7,50) [62].

A prevalência do uso atual de cigarros eletrônicos em Kentucky foi maior entre os fumantes atuais de cigarros combustíveis (12,4%; 95% CI, 10,8% - 14,0%), seguidos por ex-fumantes (7,3%; 95% CI, 5,9% - 8,7%). Da mesma forma, nos Estados Unidos, a prevalência do uso atual de cigarro eletrônico foi maior entre os fumantes atuais (14,1%; 95% CI, 12,4%-15,3%) e ex-fumantes (5,2%; 95% CI, 4,3%-6,0%). Os entrevistados que nunca fumaram tiveram as taxas mais baixas de uso atual de cigarro eletrônico em Kentucky (1,7%; 95% CI, 1,1%-2,3%) e nos Estados Unidos (1,5%; 95% CI, 1,3%-1,7%)[83].

Os dados foram das ondas de 2018 (agosto-setembro), 2019 (agosto-setembro) e 2020 (fevereiro-março e agosto) da pesquisa on-line, repetida e transversal Internacional sobre o controle do tabaco entre jovens e vaping, realizada no Canadá, Inglaterra e os EUA. Métodos detalhados, com informações sobre coleta de dados, resposta (usando a diretriz de relatórios da American Association for Public Opinion Research [AAPOR]), amostras, procedimentos de ponderação e verificações de qualidade estão disponíveis online. Resumidamente, os entrevistados com idade entre 16 e 19 anos foram recrutados por meio de painéis de consumidores da Nielsen e receberam remuneração de acordo com a estrutura de incentivos de seu painel. Este estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa da Universidade de Waterloo e pelo Subcomitê de Ética em Pesquisa em Psiquiatria, Enfermagem e Obstetrícia do King's College London. Os entrevistados receberam informações sobre o estudo e indicaram seu consentimento para participar. Um total de 56.595 entrevistados completaram as pesquisas, dos quais 51.536 estavam na amostra completa e 7.067 estavam na subamostra de fumantes nos últimos 30 dias. Os

Parecer USP - OS 03/2022 - GGTAB (Dados Epidemiológicos) (2782292) SEI 25351.911221/2019-74 / pg. 4218

entrevistados foram excluídos se falhassem nas verificações de integridade de dados (1.908 entrevistados), tivessem dados ausentes ou incompletos sobre variáveis necessárias para calcular pesos ou determinar o status de fumar ou vaping (825 entrevistados), foram recrutados em uma onda anterior (2.220 entrevistados), eram inelegíveis idade (106 entrevistados) ou, para as análises principais, não eram fumantes há mais de 30 dias (44.414 entrevistados) ou recusados selecionados nos resultados (55 entrevistados)[85].

A amostra analítica compreendeu 7.067 participantes com idade entre 16 e 19 anos, sendo 4.129 do sexo feminino e 5.019 da raça branca. Na Inglaterra, a porcentagem ponderada de jovens fumantes que relataram fumar uma marca de cigarro mentolado ou em cápsula ficou estável nas 3 ondas da pesquisa antes da proibição do mentol (2018 a fevereiro de 2020, 9,4% vs. 12,1%; razão de chances ajustada [aOR], 1,03; 95% CI, 0,99-1,06; P = 0,15), mas diminuiu para 3,0% após a proibição (fevereiro de 2020 x agosto de 2020, aOR, 1,07; 95% CI, 1,04-1,10; P < 0,001). A queda entre fevereiro e agosto de 2020 na Inglaterra foi semelhante em todos os grupos demográficos, mas foi maior entre os jovens que se consideravam viciados em cigarros (aOR, 0,37; IC 95%, 0,41-0,97; P = 0,04). Nos 2 países de comparação, o consumo de mentol ou cápsula foi estável em todas as ondas (2018 a agosto de 2020: EUA, 33,6%-36,9%; Canadá, 3,1%-2,3%) e foi mais prevalente nos EUA do que na Inglaterra (aOR, 5,58; IC 95%, 4,63-6,72; P < 0,001). Fumar mentol ou cápsulas também foi mais prevalente entre os fumantes na Inglaterra que eram mulheres versus homens (10,9% vs. 7,2%; aOR, 1,04; IC 95%, 1,01-1,06; P = 0,002); entre fumantes nos EUA que se identificaram como negros versus brancos (60,6% vs. 31,9%; aOR, 1,33; 95% CI, 1,23-1,44; P < 0,001) ou que eram fumantes frequentes (aOR, 1,07; 95% CI, 1,01 -1,13; P = 0,03), fumava mais cigarros por dia (2-5 vs. 1, aOR, 1,09; IC 95%, 1,02-1,15; P = 0,006; >5 vs. 1, aOR, 1,10; IC 95%, 1,03-1,18; P = 0,007), ou teve vontade de fumar a cada ou na maioria dos dias (aOR, 1,08; IC 95%, 1,02-1,14; P = 0,006); e entre fumantes no Canadá que se consideravam viciados em cigarros (aOR, 1,02; IC 95%, 1,00-1,03; P = 0,01)[85].

Para o presente estudo, usamos dados dos entrevistados da pesquisa no período de abril de 2011 (o primeiro trimestre completo a incluir os itens sobre o

Parecer USP - OS 03/2022 - GGTAB (Dados Epidemiológicos) (2782292) SEI 25351.911221/2019-74 / pg. 4219

uso de cigarro eletrônico descritos abaixo) até fevereiro de 2020 (a onda de dados mais recente no momento da análise). Nossa amostra para análise incluiu entrevistados que, no momento da pesquisa, relataram ser um fumante atual e usuário atual de cigarro eletrônico ("usuários duplos")[98].

Um total de 185.066 pessoas responderam à pesquisa de abril de 2011 a fevereiro de 2020, das quais 5.081 (2,7%, 95% CI = 2,7% a 2,8%) relataram uso atual de cigarros e e-cigarros ("usuários duplos"). Dados completos sobre características sociodemográficas e tabagistas estavam disponíveis para 4.851 (95,5%) dos participantes[98].

Entre usuários duplos de cigarros e e-cigarros, a prevalência do uso de e-cigarros em situações em que fumar não é permitido aumentou ao longo do período de estudo de 9 anos de 45,1% (95% CI = 25,6% a 67,2%; n ponderado = 11,00/24,39) no segundo trimestre de 2011 para 70,5% (95% CI = 60,5% a 80,8%; n ponderado = 59,55/84,47) no primeiro trimestre de 2020. Este modelo indicou que entre os usuários duplos de cigarros e e-cigarros, houve um aumento desacelerado na prevalência de uso de e-cigarros em situações em que fumar não é permitido entre 2011 e 2014 (de 52,5% estimado no 2º trimestre de 2011 para 72,7% no terceiro trimestre de 2014), seguido de uma pequena queda entre 2014 e 2018 (para 67,5% no primeiro trimestre de 2018) e um aumento subsequente entre 2018 e 2020 (para 74,0% no primeiro trimestre de 2020)[98].

Um estudo transversal foi realizado em fevereiro de 2020, incluindo todos os estudantes de medicina da Umm Al-Qura University (UQU), Makkah, Arábia Saudita. Foram incluídos alunos do sexo masculino e feminino do segundo ao sexto ano. Excluíram-se estudantes de medicina com cursos diferentes de medicina, não estudantes de medicina, alunos do primeiro ano e pós-graduandos. Dos 1.249 estudantes de medicina da UQU, 910 participaram da pesquisa e preencheram o questionário. 55,8% dos participantes eram do sexo masculino e 45,2% do sexo feminino. Dos 233 (28,2%) participantes que já experimentaram cigarro eletrônico, 110 (47,3%) fumavam atualmente e 74 (31,8%) deles fumam regularmente. Além disso, 50% dos fumantes regulares fumam por 1 a 3 anos, e 25,7% deles fumam até 30 minutos após acordar[100].

Parecer USP - OS 03/2022 - GGTAB (Dados Epidemiológicos) (2782292) SEI 25351.911221/2019-74 / pg. 4220

Os dados vieram da pesquisa ITC Four Country Smoking and Vaping Wave 3 realizada na Austrália, Canadá, Inglaterra e Estados Unidos entre fevereiro e junho de 2020. Houve 10.296 entrevistados adultos (Austrália: n = 1.353; Canadá: n = 3.302; Inglaterra: n = 3.548; Estados Unidos: n = 2.093), fumantes atuais e ex-fumantes recentes (pararam de fumar ≤ 2 anos). No geral, NVPs (13,7%) e NRT (10,9%) foram os produtos de nicotina não relacionados ao cigarro mais usados relatados, seguidos por charutos (5,3%), cigarrilhas (4,2%), HTPs (3,5%) e tabaco sem fumaça/ oral (3,2%). As bolsas de nicotina sem tabaco foram os produtos menos relatados (0,8%). No geral, 12,2% relataram usar um produto de tabaco não combustível (charuto, cigarrilha, cachimbo ou narguilé), 5,7% um produto de tabaco não combustível (tabaco sem fumaça/oral ou HTPs), 21,1% um produto de nicotina não derivado do tabaco (bolsa de nicotina, NVPs ou NRT) e 22,1% um produto não combustível (tabaco não combustível e/ou nicotina não proveniente do tabaco), incluindo 13,1% que usaram apenas produto(s) não combustível[101].

No geral, os australianos eram menos propensos a usar produtos de tabaco combustíveis (exceto para narguilé) e não combustíveis, mas eram igualmente propensos a usar produtos de nicotina em geral, embora menos para NVPs. As chances de usar “qualquer produto de nicotina sem tabaco” foram 70% maiores na Inglaterra em comparação com a Austrália (26,2% vs. 17,0%, razão de chances [OR] = 1,7, intervalo de confiança de 95% [IC] 1,4–2,2, p < 0,00 01), e da mesma forma, as chances de usar “qualquer produto não combustível” foram 80% maiores na Inglaterra versus Austrália (27,0% vs. 17,4%, OR = 1,8, 95% CI 1,4–2,3, p < 0,01)[101].

É notável que os ex-fumantes recentes de cigarros (11,6%) não tenham menos probabilidade de usar outros produtos de tabaco combustíveis do que os fumantes atuais de cigarros (12,3%), e, também foram semelhantes no uso de tabaco não combustível. Em resumo, a maioria dos fumantes de cigarro (74,3%) não fazia uso de nenhum outro produto contendo nicotina. Dos 25,7% de fumantes de cigarros que faziam uso de outros produtos, outros 5,7% usavam tabaco incombustível e 18,1% algum produto de nicotina, incluindo 14,2% que

Parecer USP - OS 03/2022 - GGTAB (Dados Epidemiológicos) (2782292) SEI 25351.911221/2019-74 / pg. 4221

usavam apenas produto de nicotina. Entre os ex-fumantes recentes, 32,7% usaram algum produto, incluindo 21,9% que usaram apenas tabaco incombustível ou nicotina[101].

Em comparação com os fumantes atuais, as chances de ex-fumantes recentes usarem HTPs eram 50% menores (2,0% vs. 3,9%, OR = 0,5, IC 95% 0,3–0,8, p < 0,01), mas suas chances de usar NVPs eram 110% maior (21,3% vs. 11,5%, OR = 2,1, IC 95% 1,7–2,5, p < 0,01), e suas chances de usar NRT foram marginalmente maiores (13,4% vs. 10,1%, OR = 1,4, 95 % CI 1,04–1,8, p < 0,05). Entre os fumantes atuais de cigarros, os fumantes diários eram menos propensos a usar todos os tipos de produtos que não cigarros do que os fumantes não diários[101].

Questão 6

Há dados referentes ao perfil de distribuição de uso de DEF, nos países nos quais são permitidos, por fatores como sexo, faixa etária, escolaridade, e perfil sócio econômico?

Este estudo transversal incluiu escolares (n = 1.565) que frequentavam escolas públicas de ensino médio (11º e 12º ano) em todo o estado do Kuwait, o que incluiu crianças com idades entre 16 e 19 anos. Os alunos foram matriculados no estudo durante o segundo semestre do ano letivo de 2018–2019. Um questionário específico do estudo que adaptou perguntas do questionário National Youth Tobacco Survey (NYTS) foi desenvolvido e preenchido automaticamente pelos alunos [(63)].

No total, 1575 alunos do ensino médio (732 meninos e 843 meninas) foram convidados a participar e 1565 (729 meninos e 836 meninas) foram inscritos no estudo (taxa de resposta: 99,4%). A amostra do estudo analítico (n = 1525; restrita a participantes com informações completas sobre o status do uso atual do cigarro eletrônico, tabagismo convencional e uso de narguilé) e a amostra total do estudo (n = 1565) foram semelhantes em todas as características investigadas. Os participantes do estudo inscritos tinham principalmente idades

Parecer USP - OS 03/2022 - GGTAB (Dados Epidemiológicos) (2782292) SEI 25351.911221/2019-74 / pg. 4222

entre 16 e 18 anos, com 54,6% dos participantes com 17 anos. A maioria (96,5%) dos adolescentes inscritos era de nacionalidade kuwaitiana. A maioria das mães dos participantes (42,5%) e pais (47,2%) relataram ter um diploma de bacharel ou superior. No geral, 26,4% (IC 95%: 24,2-28,6%), 25,1% (22,9-27,3%) e 20,9% (18,8-22,9%) dos participantes do estudo eram atuais (qualquer uso nos últimos 30 dias) e-usuários de cigarros, fumantes de cigarros convencionais atuais e fumantes de narguilé, respectivamente [63].

O uso mais frequente (ou seja, ≥20 dias) e o uso diário nos últimos 30 dias foram relatados para cigarros convencionais (frequente: 15,5%; diário: 12,9%), seguido por e-cigarros (frequente: 8,1%; diário: 5,7%) Além disso, o uso de e-cigarros, cigarros convencionais e narguilé foi mais comum entre os homens em comparação com as mulheres [63].

As frequências de uso de corrente única, dupla e tripla de e-cigarros, cigarros convencionais e narguilé foram determinadas. Entre a amostra total do estudo, as estimativas de prevalência do uso atual de cigarros eletrônicos apenas e do consumo de cigarros convencionais apenas foram semelhantes (4,0% vs. 4,2%) e maiores do que o consumo atual de narguilé (2,4%). O uso simultâneo de "e-cigarros + cigarros" foi o mais comum (6,0%) entre o total de participantes do estudo, seguido pelo uso duplo de "e-cigarros + narguilé" (3,5%). A prevalência do uso concomitante (triplo) de ‘e-cigarros, cigarros e narguilé’ foi estimada em 12,8%. Além disso, o uso atual de qualquer produto do tabaco e ≥2 produtos do tabaco foi relatado por 35,1% e 24,5% do total de participantes do estudo, respectivamente [63].

Em geral, os participantes do sexo masculino relataram maior uso de produtos de tabaco, em quase todos os tipos e combinações, em comparação com os participantes do sexo feminino. Por exemplo, a prevalência de uso simultâneo de ‘e-cigarros, cigarros e narguilé’ entre os homens foi estimada em 23,8%, enquanto apenas 3,6% dos participantes do sexo feminino relataram o uso simultâneo dos três produtos de tabaco mencionados acima (p <0,001). Não houve diferença na prevalência de fumar narguilé atual apenas entre homens e mulheres (2,2% vs. 2,7%; p = 0,141). Homens eram mais propensos do que

Parecer USP - OS 03/2022 - GGTAB (Dados Epidemiológicos) (2782292) SEI 25351.911221/2019-74 / pg. 4223

mulheres a serem usuários atuais de cigarros eletrônicos (APR = 5,19; IC 95%: 4,09–6,57), fumantes atuais de cigarros convencionais (APR = 5,42; IC 95%: 4,26–6,90) e fumantes atuais de narguilé (APR = 3,43; IC 95%: 2,72-4,32). No entanto, os participantes do estudo com idade ≥18 anos em comparação com aqueles com idade ≤16 anos eram mais propensos a serem fumantes atuais (APR = 1,49; IC de 95%: 1,19-1,87) [63].

Prevalência transversal ponderada

Em todas as faixas etárias, o uso de DEFs aumentou significativamente em cada onda. A prevalência do uso de P12M DEFs não mudou em adultos jovens através das ondas, embora entre os jovens tenha aumentado 2,5% de W1 para W3, e entre adultos com mais de 25 caiu 2,8% em W3 de W1 e W2. A prevalência do uso em P30D não mudou em jovens ou adultos com 25+ entre W2 e W3, mas entre adultos jovens o uso em P30D aumentou 4,9% em W3 em comparação com W2. O uso diário de DEFs P30D entre adultos jovens aumentou de 1,4% (IC 95% 1,2-1,7) na W1 para 2,5% (IC 95% 2,1 a 3,1) na W2 e para 3% (IC 95% 2,6 a 3,4) na W3. Em todas as três ondas, os jovens adultos tiveram as maiores porcentagens de uso de P12M, P30D e P30D de DEFs diário [64, 65].

Vias W1-W2-W3 ponderadas longitudinais

Entre todos os usuários DEFs P30D em W1

Entre aqueles com dados em todas as três ondas, 3,0% (IC 95% 2,6 a 3,4) dos jovens, 12,5% (IC 95% 11,6 a 13,5) de adultos jovens e 5,8% (IC 95% 5,5 a 6,1) de adultos com mais de 25 anos tinham P30D DEFs usado em W1. O uso persistente de P30D DEFs, definido como o uso de P30D DEFs em todas as três ondas, independentemente do uso simultâneo de outros produtos, foi semelhante em cada faixa etária. O uso de DEFs descontinuado, definido como a interrupção do uso de DEFs em W2 ou W3 entre W1 P30D usuários de DEFs, foi maior entre adultos jovens (62,1% (IC 95% 58,7 a 65,5)) e adultos 25+ (63,0% (IC 95% 60,4 a 65,4))) em comparação com os jovens (54,1% (IC 95% 48,4 a 59,7)). A retomada de DEFs, definida como o uso de DEFs em W1, nenhum uso de DEFs em W2 e uso de DEFs novamente em W3, foi mais baixa entre adultos com mais de 25 anos (10,1% (IC de 95% 8,8 a 11,6)) em comparação com jovens

Parecer USP - OS 03/2022 - GGTAB (Dados Epidemiológicos) (2782292) SEI 25351.911221/2019-74 / pg. 4224

(18,0% (IC de 95%) 14,3 a 22,5)) e adultos jovens [15,0% (IC 95% 12,8 a 17,4)[64,65].

Entre os tipos de usuários do P30D DEFs da Onda 1 (exclusivos, usuários de politabaco com cigarros (CIGS) e usuários de politabaco sem CIGS)

Entre a amostra longitudinal de usuários de DEFs W1 P30D, a maioria eram usuários de DEFs que também faziam uso de outro produto do tabaco: 63,8% (IC95% 58,8 a 68,5) de jovens, 87,4% (IC95% 85,0 a 89,35) de adultos jovens e 86,2% (IC 95% 84,5 a 87,7) de adultos com mais de 25 anos. Entre os usuários de politabaco DEFs, 70,6% (IC 95% 63,1 a 77,1) dos jovens, 84,7% (IC 95% 82,1 a 86,9) dos adultos jovens e 94,8% (IC 95% 93,4 a 95,9) dos adultos com 25+ também usavam cigarros. Menos da metade dos usuários de DEFs jovens e adultos jovens que também usaram cigarros usaram apenas cigarros e e-cigarros, mas a maioria dos adultos com 25+ (69,4% (IC de 95% 66,6 a 72,0)) com uso de politabaco DEFs c / CIGS usou apenas cigarros eletrônicos. Para abordar o terceiro objetivo e comparar os tipos de usuário, 49 caminhos W1-W2-W3 possíveis foram examinados em sete categorias mutuamente exclusivas entre três categorias de tipo de usuário W1 separadas: (1) Usuários DEFs exclusivos em P30D, (2) usuários de politabaco P30D DEFs c / CIGS, e (3) usuários de politabaco P30D DEFs sem CIGS [64,65].

Entre os jovens

Usuários W1 exclusivos P30D de DEFs tiveram taxas mais altas de interrupção de todo o uso de tabaco [53,9% (95% CI 44,6 a 63,0)] em comparação com W1 P30D DEFs usuários de politabaco c / CIGS [17,9% (95% CI 12,2 a 25,6] e W1 P30D usuários de politabaco DEFs sem CIGS (28,3% (IC 95% 16,6 a 43,8) [64,65].

Entre jovens adultos

Usuários W1 exclusivos P30D DEFs tiveram taxas mais altas de interrupção de todo o uso de tabaco [45,8% (95% CI 35,3 a 56,5)] em comparação com W1 P30D DEFs usuários de politabaco c / CIGS [11,9% (95% CI 9,5 a 14,9)] e W1 P30D DEFs usuários de politabaco sem CIGS [27,2% (IC 95% 18,8 a 37,6)]. A descontinuação do uso de DEFs, mas a continuação de outro uso de tabaco foi maior entre os usuários de politabaco W1 DEFs c / CIGS (44,8% (IC 95% 40,8 a

Parecer USP - OS 03/2022 - GGTAB (Dados Epidemiológicos) (2782292) SEI 25351.911221/2019-74 / pg. 4225

48,8)) do que os usuários de politabaco DEFs sem CIGS (28,0% (IC 95% 19,9 a 37,9)) e usuários de DEFs exclusivos que mudam para outros produtos do tabaco em W3 (22,5% (IC 95% 15,6 a 31,2)) [64,65].

Entre adultos com mais de 25 anos

W1 P30D DEFs usuários de politabaco c / CIGS tiveram as taxas mais baixas de interrupção de todo o uso de tabaco [8,3% (95% CI 6,9 a 9,9)] em comparação com W1 usuários exclusivos de P30D DEFs (34,0% [95% IC 28,3 a 40,1)] e usuários politabaco sem CIGS (28,8% [IC 95% 18,7 a 41,4)]. Semelhante aos adultos jovens, a mudança de DEFs exclusivos para outros produtos do tabaco foi a mais baixa entre os usuários de DEFs exclusivos de W1 [9,3% (IC de 95% 6,4 a 13,5)] em comparação com usuários em W1 de DEF politabaco c / CIGS (54,1% (IC de 95% 51,2 a 57,0)) e usuários de politabaco DEFs sem CIGS (40,1% (IC95% 27,5 a 54,2)). O uso persistente foi maior entre usuários de DEFs exclusivos em W1 (34,3% (IC 95% 29,2 a 39,9)) em comparação com usuários de politabaco DEFs c / CIGS (18,8% (IC de 95% 16,9 a 21,0)) [64,65].

Dentre a onda 1 (W1) e dentre qualquer usuário de cigarro nos últimos 30 dias (P30D), mais de 60% usou cigarros persistentemente em três ondas em todas as faixas etárias. O uso exclusivo de cigarros foi mais comum entre adultos 25+ W1 P30D (62,6%), enquanto o uso de politabaco foi mais comum entre jovens (57,1%) e adultos jovens (65,2%). O uso persistente de cigarro exclusivo foi a via mais comum entre adultos com mais de 25 anos e adultos jovens; a transição do uso exclusivo de cigarro para o uso de cigarro politabaco foi mais comum entre os jovens usuários de cigarros exclusivos W1. Para usuários W1 jovens e adultos jovens de politabaco, o padrão de uso mais comum foi o uso persistente de politabaco [64,65].

Da amostra total (n = 4.086), 14,2% (sem peso n = 444) usaram cigarros eletrônicos nos últimos 30 dias [66].

Quando perguntado, "Qual marca específica de cigarro eletrônico / dispositivo de vaporização você usa com mais frequência?" 9,7% dos usuários de cigarros eletrônicos há 30 dias selecionaram "JUUL" (equivalente a 1,4% da amostra

Parecer USP - OS 03/2022 - GGTAB (Dados Epidemiológicos) (2782292) SEI 25351.911221/2019-74 / pg. 4226

total), enquanto 65,6 % indicaram alguma outra marca e 24,7% não indicaram uma marca usual. JUUL foi a segunda marca mais popular atrás de “Blu” (18,1%), à frente de “Vuse” (8,4%) [66].

Em termos de características sociodemográficas, os usuários do JUUL eram significativamente mais velhos e relataram maior número de computadores no domicílio, sem diferenças por sexo, raça / etnia ou condição de estudante. Os usuários de JUUL eram mais propensos do que outros usuários de e-cigarros a alguma vez tentaram parar de e-cigarros, sem diferenças observadas por tabagismo, frequência de uso de e-cigarros, desejo de usar e-cigarros ou vício percebido de e-cigarros [66].

No geral, 14,2% dos entrevistados haviam usado um cigarro eletrônico nos últimos 30 dias. JUUL foi a segunda marca mais popular relatada por usuários de cigarros eletrônicos há 30 dias (9,7%). Em comparação com usuários de cigarros eletrônicos de outras marcas, os usuários de JUUL eram significativamente mais velhos (odds ratio ajustada [aOR] = 2,50, intervalo de confiança de 95% [IC] = 1,56 a 4,01) e relataram um maior número de computadores na casa (um fator socioeconômico proxy de status; aOR = 1,55, IC 95% = 1,22 a 1,96), sem diferenças por sexo, raça / etnia ou status de estudante. Controlando as variáveis sociodemográficas, os usuários de JUUL eram mais propensos do que outros usuários de cigarros eletrônicos a já ter tentado parar de fumar (aOR = 2,65, IC 95% = 1,12 a 6,30), sem diferenças observadas por tabagismo, frequência de e - uso de cigarros, impulsos para usar e-cigarros, ou percepção do vício em e-cigarros [66].

No geral, aproximadamente 42% dos residentes urbanos nas cinco cidades chinesas tinham diploma universitário ou superior. Quase metade dos residentes estava na força de trabalho. Além disso, 23,4% fumavam tabaco, variando de 22,4% em Wuhan a 25,0% em Chongqing. A maioria dos fumantes de tabaco atuais era do sexo masculino (93,8%), e a maioria dos fumantes tinha idades entre 25-44 (40,7%) e 45-64 (37,9%) [67].

Parecer USP - OS 03/2022 - GGTAB (Dados Epidemiológicos) (2782292) SEI 25351.911221/2019-74 / pg. 4227

Mais da metade de todos os residentes adultos nas cinco cidades (51,3%) conheciam o DEF, variando de 45,0% em Chongqing a 58,7% em Xi'an. Menos de 5% (4,8%) relataram já ter usado DEF pelo menos uma vez, variando de 3,7% em Wuhan a 6,6% em Xi'an. Menos de 1% (0,9%) relatou ter usado DEF nos últimos 30 dias, variando de 0,6% em Chongqing a 1,7% em Xi'an [67].

Os homens (59,4%) apresentaram maior chance de conhecer o DEF do que as mulheres (43,0%) (p <0,001). Residentes mais jovens e com maior escolaridade apresentaram maior probabilidade de conhecer o DEF, variando de 61,1% entre adultos de 15 a 24 anos a 24,5% entre adultos com 65 anos ou mais (p <0,001); e 61,6% entre adultos com ensino superior completo ou superior a 21,2% entre adultos com ensino fundamental completo ou inferior (p <0,001). Os fumantes tinham maior probabilidade de conhecer o DEF do que os não fumantes (67,8% vs. 46,3%) (p <0,001). As relações eram consistentes após o controle de outras características demográficas e do status de fumante; os homens eram significativamente mais propensos a conhecer os produtos DEFs em comparação com as mulheres (aOR = 1,4, IC de 95% = 1,1-1,6, p = 0,001); estar em faixas etárias mais jovens, estar em níveis de escolaridade mais elevados e estar empregado foram significativamente associados a maiores chances de conhecimento dos produtos DEFs. Após o controle das características demográficas, os fumantes atuais eram mais propensos a conhecer o DEF do que os não fumantes (aOR = 2,3, IC 95% = 1,9–2,7, p <0,001) [67].

Os homens (8,6%) tiveram maior probabilidade de já ter usado DEFs do que as mulheres (0,9%) (p <0,001). Residentes com maior escolaridade apresentaram maior probabilidade de já ter utilizado o DEF, variando de 5,9% entre os adultos com ensino superior completo ou superior a 1,2% entre os residentes com ensino fundamental completo ou inferior (p <0,001). Fumantes apresentaram maior probabilidade de alguma vez usarem DEFs do que não fumantes (17,1% vs. 1,1%) (p <0,001) [67].

Residentes entre 15–24 anos eram mais propensos a usar DEFs nos últimos 30 dias em comparação com residentes com 65 anos ou mais (aOR = 4,5, IC 95% = 1,1–18,7, p = 0,04) [67].

Parecer USP - OS 03/2022 - GGTAB (Dados Epidemiológicos) (2782292) SEI 25351.911221/2019-74 / pg. 4228

Fumantes com idade mais jovem ou níveis mais altos de educação eram mais propensos a já ter usado DEFs, variando de 26,6% entre fumantes de 15-24 anos a 6,6% entre fumantes com 65 anos ou mais (p <0,001) e 25,5% entre fumantes que tinham ensino superior completo ou superior, para 3,6% entre os fumantes com ensino fundamental completo ou inferior (p <0,001). Estar em grupos de idade mais jovem e estar em níveis mais altos de escolaridade foram significativamente associados a maiores chances de uso de produtos DEFs [67].

A amostra de estudantes do ensino médio examinada era predominantemente branca (75%) e dividida igualmente entre os gêneros. A maioria (61%) não relatou uso de nenhuma substância. Dos que o fizeram, aproximadamente metade (53%) relatou o uso de duas ou mais substâncias. A vaporização do cigarro eletrônico foi a mais prevalente (28%), seguida pelo consumo excessivo de álcool (17%) e uso de maconha (13%). Uma pequena porcentagem (3%) relatou jogos de azar online por dinheiro. Mais da metade (57%) dos entrevistados se sentem apoiados por suas famílias, enquanto mais de dois terços (72%) relataram se sentir apoiados por seus amigos [68].

O exame do uso de poli substâncias por características demográficas encontrou várias diferenças por gênero, província, etnia e idade (teste de Kruskal-Wallis para associação ordinal; todos p <0,0001). Entre as quatro províncias em exame, o uso de poli substâncias foi considerado mais comum em Alberta (32%) e menos comum na Colúmbia Britânica (19%). Mais estudantes do sexo masculino do que feminino (25% vs 20%) usaram duas ou mais substâncias, um efeito mais pronunciado em níveis mais altos de co-uso. O uso de poli substâncias também aumentou com a idade. Aproximadamente 80% dos alunos que se identificaram como asiáticos relataram não usar nenhuma substância [68].

As combinações dominantes de substâncias refletiram amplamente a prevalência de substância específica nesta amostra. Os cigarros eletrônicos foram a substância mais combinada em todos os níveis de co-uso, usados por quase todos os alunos que usam substâncias múltiplas e foram mais comumente combinados com o consumo excessivo de álcool. Vaping com o uso de cannabis

Parecer USP - OS 03/2022 - GGTAB (Dados Epidemiológicos) (2782292) SEI 25351.911221/2019-74 / pg. 4229

ou com fumar e beber em excesso com o uso de cannabis também foram combinações de uso duplo prevalentes. No nível de uso triplo, consumo excessivo de álcool, vaporização e consumo de cannabis foram mais frequentemente combinados, com combinações substituindo o uso de cannabis pelo fumo ou consumo excessivo de álcool, segundo e terceiro mais prevalentes, respectivamente. Esse padrão se manteve verdadeiro para o uso quádruplo de substâncias, com menos da metade dos alunos que usaram quatro substâncias relatando combinações que incluíam o uso não médico de opioides prescritos (NMUPO) [68].

Em termos de características demográficas, estudantes do sexo masculino apresentaram chance significativamente maior de usar um número maior de substâncias em comparação aos estudantes do sexo feminino e brancos. A probabilidade de usar mais substâncias também aumentou significativamente com a idade e o dinheiro gasto semanalmente. A associação com jogos de azar online foi particularmente pronunciada com um odds ratio de 5,87 (IC 95% 5,30, 6,51) [68].

Os resultados para fatores relacionados a suporte e saúde mental foram mistos. Os alunos que não tiveram problemas em buscar ajuda de um adulto na escola (OR 1,09; IC 95% 1,04, 1,13) e aqueles que se sentiram apoiados por seus amigos (OR 1,73; IC 95% 1,66, 1,81) tiveram chances significativamente maiores de usar mais substâncias do que aqueles que não o fizeram, embora o tamanho do efeito para o primeiro fosse pequeno. Aqueles que avaliaram sua escola como mais favorável a resistir ou abandonar o álcool ou drogas tiveram chances significativamente menores de usar múltiplas substâncias (OR 0,82; IC 95% 0,78, 0,85), assim como aqueles que se sentiram mais ligados à escola (OR 0,93; 95 % CI 0,92, 0,94) ou sustentado por suas famílias (OR 0,76; IC 95% 0,73, 0,79). Pontuações que indicam níveis mais elevados de depressão e desregulação emocional também foram significativamente associadas ao co-uso de substâncias adicionais, embora com pequenos tamanhos de efeito [68].

A maioria dos adolescentes era branca (56,2%), identificada como heterossexual (89,8%), e apresentava bom desempenho acadêmico, ou seja, recebia

Parecer USP - OS 03/2022 - GGTAB (Dados Epidemiológicos) (2782292) SEI 25351.911221/2019-74 / pg. 4230

principalmente A e B na escola (77,2%). A amostra foi aproximadamente uniformemente distribuída por gênero (51,2% feminino) e série escolar (23,5% – 27,9% 9ª a 12ª série) [69].

Estimando a prevalência do uso de substâncias, constatamos que um quarto (26,2%) dos adolescentes havia consumido álcool nos últimos 30 dias, tornando-se a substância mais relatada. A cannabis teve o segundo maior consumo relatado (16,6%), seguida dos e-cigarros (12,0%). No geral, a maioria (88,0%) dos adolescentes não havia usado cigarros eletrônicos nos últimos 30 dias. Usuários solteiros (ou seja, aqueles que usavam cigarros eletrônicos sozinhos) eram raros, constituindo menos de 1% do total da amostra. Em contraste, quase todos os usuários de cigarros eletrônicos também relataram outro uso de substâncias nos últimos 30 dias, de forma que os poli usuários representaram 11,2% da amostra total. As combinações de substâncias entre os poli usuários de cigarros eletrônicos variaram; no entanto, o álcool apareceu com mais frequência nas combinações. Quase metade (48,1%) relatou o uso de todas as quatro substâncias nos últimos 30 dias: cigarros eletrônicos, álcool, maconha e tabaco. Entre os poli usuários que faziam uso de tabaco (76,4%), cerca de 20% usavam os três produtos do tabaco (cigarros; charutos, cigarrilhas ou charutos pequenos; e tabaco sem fumaça) [69].

Examinando o status de poli uso por série, a proporção de poli usuários aumentou de forma constante de 7,1% na 9ª série para 16,3% na 12ª série. Em contraste, a proporção de usuários solteiros permaneceu muito pequena e dificilmente mudou entre as séries (intervalo: 0,5% -1,0%). Um teste do qui-quadrado mostrou uma relação positiva significativa entre o grau e o status de poli uso ($F = 11,86$, $p < 0,001$) [69].

Examinando a frequência do uso de cigarro eletrônico nos últimos 30 dias por série, a porcentagem de usuários diários aumentou de 13,0% na 9ª série para 21,4% na 12ª série. Examinando a frequência de uso de cigarros eletrônicos nos últimos 30 dias por status de poli uso, encontrou-se uma proporção maior de usuários infrequentes entre usuários únicos em comparação com poli usuários (56,4% vs. 32,6%, respectivamente). Um teste de qui-quadrado mostrou uma

Parecer USP - OS 03/2022 - GGTAB (Dados Epidemiológicos) (2782292) SEI 25351.911221/2019-74 / pg. 4231

relação positiva significativa entre o status de poli uso e a frequência de uso de cigarro eletrônico (F = 4,32, p = 0,01). A proporção de alunos que usam todas as quatro substâncias (e-cigarros, álcool, cannabis e tabaco) permaneceu relativamente estável entre as séries, variando de 44,1% a 49,2%, sem alterações estatisticamente significativas observadas [69].

As chances de ser um único usuário e um poli usuário (vs. nenhum uso de cigarro eletrônico) foram maiores para homens e adolescentes com baixo desempenho acadêmico (ORs = 1,44–2,31). Em comparação com adolescentes que se identificaram como brancos, todos os outros grupos raciais / étnicos tiveram menor chance de uso de cigarros eletrônicos (ORs = 0,18–0,61). As chances de poliuso aumentaram significativamente na 11ª e 12ª séries em comparação com a 9ª série (ORs = 1,74–2,71) [69].

Havia um total de 629 fumantes de tabaco. Dentre eles, 546 (87%) eram do sexo masculino e a média de idade (desvio padrão) foi de 32 (18) anos. Um total de 246 (39,2%, IC 95%: 24,0% -56,7%) fumantes relatou ter ouvido falar de cigarros eletrônicos. De 629 fumantes, 73 (11,6%, IC 95%: 5,1% -24,3%) relataram já ter usado cigarros eletrônicos. Não houve uso de e-cigarro entre mulheres fumantes. A prevalência do uso de cigarro eletrônico foi maior entre os fumantes mais jovens com idade <30 anos em comparação com aqueles acima de 30 anos. A prevalência foi maior entre aqueles com maior escolaridade e renda. Na análise ajustada, fumantes de 18 a 29 anos, estudantes, que fumavam 20 cigarros ou mais por dia e que moravam na região de Mandalay tiveram prevalência significativamente maior de uso de cigarro eletrônico [70].

Dos 2.414 participantes, 34,0% eram homens e quase metade (45,7%) tinha entre 20 e 24 anos. Aproximadamente metade (48,4%) eram estudantes e a outra metade (47,2%) trabalhavam. Quase 30% coabitavam com familiares que fumavam tabaco e 23,7% trabalhavam em empresa ou escola onde era permitido fumar em sala de fumo, espaço ao ar livre para fumar ou qualquer outro local. Uma minoria dos participantes considerou o cigarro eletrônico inofensivo para os usuários (15,2%), para outras pessoas (22,3%) e um comportamento atraente (9,5%) [71].

Parecer USP - OS 03/2022 - GGTAB (Dados Epidemiológicos) (2782292) SEI 25351.911221/2019-74 / pg. 4232

Do total de participantes, 4,3% usaram e-cigarros nos últimos 12 meses e 2,9% usaram e-cigarros nos últimos 30 dias. Cerca de 11% fumaram tabaco combustível nos últimos 12 meses e 9,6% fumaram aquecido nos últimos 12 meses. Dos 104 usuários de cigarros eletrônicos, 10 (9,6%) eram usuários solteiros de cigarros eletrônicos e 73 (70,2%) eram usuários múltiplos de cigarros eletrônicos, combustível e tabaco aquecido [71].

Três fatores foram significativamente associados ao uso de cigarro eletrônico entre todos os participantes. Aqueles que perceberam o uso de cigarros eletrônicos como um comportamento atraente (odds ratio ajustada [AOR] 2,12, intervalo de confiança de 95% [IC] 1,14–3,96) eram mais propensos a usar cigarros eletrônicos do que suas contrapartes. Além disso, aqueles que usaram tabaco combustível (AOR 9,82, IC 4,82–20,00) e tabaco aquecido (AOR 8,25, IC 4,15– 16,40) tiveram maior probabilidade de usar cigarros eletrônicos em comparação com os não usuários [71].

Entre os homens, três fatores foram significativamente associados ao uso de cigarro eletrônico. Aqueles que viviam com parentes que fumavam tabaco tinham maior probabilidade de usar cigarros eletrônicos (AOR 2,47, IC 1,08-5,63) do que aqueles que não fumavam. Aqueles que fumavam tabaco combustível (AOR 3,18, CI 1,05–9,66) e tabaco aquecido (AOR 57,70, CI 14,2–234,49) eram mais propensos a usar cigarros eletrônicos do que suas contrapartes [71].

Entre as mulheres, aquelas que consideraram o uso de cigarros eletrônicos inofensivos para outras pessoas tinham maior probabilidade de ter usado cigarros eletrônicos do que suas contrapartes (AOR 2,83, IC 1,15–6,96). Aqueles que fumavam tabaco combustível (AOR 22.12, CI 8,68– 56,36) e tabaco aquecido (AOR 3,79, CI 1,62–8,88) eram mais propensos a usar cigarros eletrônicos do que não fumantes [71].

O estudo PATH foi iniciado em 2013 pelo National Institutes of Health (NIH) e pelo FDA. Mais de 49.000 participantes dos Estados Unidos estão inscritos no PATH [72].

Parecer USP - OS 03/2022 - GGTAB (Dados Epidemiológicos) (2782292) SEI 25351.911221/2019-74 / pg. 4233

Entre as ondas 1 e 2, 13,5% dos participantes começaram a usar cigarros eletrônicos e 8,4% pararam de fumar. Ter usado um cigarro eletrônico pelo menos uma vez foi um forte preditor de uso de cigarro eletrônico na onda 2. A grande maioria (91,9%) daqueles que fizeram a transição para o uso de cigarro eletrônico tornaram-se usuários duplos de cigarros e cigarros eletrônicos, enquanto 8,1% tornaram-se usuários exclusivos de cigarros eletrônicos. Mais da metade daqueles que fizeram a transição para o uso do cigarro eletrônico tornaram-se usuários experimentais (52,8%), enquanto 26,5% tornaram-se algum dia usuários e 20,7% tornaram-se usuários comuns. Entre aqueles que fizeram a transição para o uso exclusivo de cigarros eletrônicos, a maioria tornou-se usuária diária (68,9% uso diário, 10,2% uso algum dia, 21,0% uso experimental). Em contraste, a maioria daqueles que fizeram a transição para o uso duplo de cigarros e e-cigarros tornaram-se usuários experimentais de e-cigarros (16,5% uso diário, 27,9% uso algum dia, 55,6% uso experimental) [72].

Não houve diferença por renda na aceitação do uso de cigarro eletrônico quando combinando o uso de cigarro eletrônico exclusivo e duplo. No entanto, os participantes com renda baixa tiveram 52% menos probabilidade do que aqueles com renda superior de se tornarem usuários exclusivos de cigarros eletrônicos (OR = 0,48, IC 95% = 0,27 a 0,89). Participantes de baixa renda também foram menos propensos do que aqueles com renda superior a parar de fumar (e não usar cigarros eletrônicos). Não houve diferença por renda na aceitação do uso duplo em comparação com nenhuma transição. As análises por escolaridade produziram resultados semelhantes aos de renda, com menor escolaridade associada a chances reduzidas de uso exclusivo de cigarros eletrônicos e cessação do cigarro sem cigarros eletrônicos [72].

Os fumantes de cigarros, negros hispânicos e não hispânicos foram significativamente menos propensos do que os fumantes de cigarros brancos não hispânicos a começar a usar cigarros eletrônicos em qualquer momento entre as ondas [negro] = 0,55, IC de 95% = 0,42 a 0,72 e OR [hispânico] = 0,56, IC 95% = 0,43 a 0,73). Em comparação com os fumantes de cigarros brancos, os fumantes de cigarros negros e hispânicos também foram muito menos

Parecer USP - OS 03/2022 - GGTAB (Dados Epidemiológicos) (2782292) SEI 25351.911221/2019-74 / pg. 4234

propensos a fazer a transição para o uso exclusivo de cigarros eletrônicos (OR [negro] = 0,26, IC de 95% = 0,09 a 0,77 e OR [hispânico] = 0,26, IC de 95% = 0,09 a 0,70), e uso duplo (OR [negro] = 0,56, IC 95% = 0,42 a 0,75 e OR [hispânico] = 0,62, IC 95% = 0,47 a 0,81). Os fumantes de cigarros negros eram menos propensos do que os fumantes de cigarros brancos a parar de fumar e não usar cigarros eletrônicos, enquanto os fumantes de cigarros hispânicos e de outras raças eram mais propensos do que os brancos a parar de fumar [72].

A Pesquisa de Saúde e Estilos de Vida (HLS) de 2016 foi uma pesquisa interna cara a cara com representação nacional de 3854 adultos da Nova Zelândia com 15 anos ou mais [73].

Após a aplicação da pesquisa 17,1% (IC 95% 15,2–18,9) dos adultos já experimentaram cigarros eletrônicos antes, enquanto 1,8% (1,2–2,3) eram usuários atuais e 1,0% (0,5–1,5) usavam cigarros eletrônicos diariamente [73].

A prevalência de uso de cigarro eletrônico variou de acordo com o grupo demográfico e o status de tabagismo, principalmente para o uso contínuo. A prevalência de uso de cigarros eletrônicos foi alta em adultos jovens (30%) e reduzida com o aumento da idade para baixa em adultos mais velhos com idade ≥55 anos (5,5%). O uso constante também variou com a etnia e foi maior entre os maoris (36%) e menor entre asiáticos (12%) e europeus / outros (14%). O uso constante foi muito maior entre os fumantes atuais e recentes (aproximadamente 60%) em comparação com os que nunca fumaram (cerca de 3%). O uso atual e diário de cigarros eletrônicos foi o que mais variou com o status de fumante. O uso atual foi muito mais comum entre os fumantes atuais e que abandonaram recentemente (aproximadamente 7% e 9%, respectivamente), assim como o uso diário (aproximadamente 3% e 9%, respectivamente) em comparação com os que nunca fumaram (0% para ambas as medidas) [73].

Na análise ajustada, o uso nunca foi mais prevalente entre os Maori (RR ajustado 1,3 IC 95% 1,1-1,6) em comparação com Europeu / Outros, e mais comum em grupos de idade mais jovem (por exemplo, para 15-24 anos RR ajustado 4,8 IC 95% 3,4– 6,8) em comparação com adultos com 55 anos ou mais, e fumantes

Parecer USP - OS 03/2022 - GGTAB (Dados Epidemiológicos) (2782292) SEI 25351.911221/2019-74 / pg. 4235

atuais e ex-fumantes em comparação com nunca fumantes. Não houve diferenças estatisticamente significativas no uso atual ou diário por idade, sexo e etnia nas análises ajustadas, mas os fumantes atuais e os que desistiram recentemente eram muito mais prováveis de serem usuários atuais e diários de cigarros eletrônicos em comparação com os não fumantes (nunca fumantes e desistentes de longo prazo) [73].

Os dados para o estudo atual foram do ITC Four Country Survey, uma coorte longitudinal de amostras nacionalmente representativas de fumantes adultos nos Estados Unidos, Reino Unido, Canadá e Austrália [74].

Dos 6296 participantes, 27% eram da Austrália, 22% do Canadá, 22% do Reino Unido e 30% dos Estados Unidos. A média de idade foi de 52 anos e 53% eram mulheres. Esses participantes contribuíram com 10.913 observações durante o período do estudo [74].

No geral, os preditores de captação e frequência de uso foram semelhantes. Os entrevistados do Reino Unido e dos Estados Unidos eram mais propensos a começar a vaporizar e ter uma frequência de uso mais alta em comparação com os da Austrália. As mulheres eram mais propensas a vaporizar e vaporizar com mais frequência, assim como aquelas com um nível de educação moderado. Aqueles com um nível de educação superior relataram maior frequência de vaporização. Aqueles com alta renda também eram mais propensos a ter maior frequência de vaporização. Com relação às variáveis relacionadas ao fumo, quanto mais cigarros a pessoa fumou por dia na onda anterior, maior a probabilidade de começar a fumar (OR = 1,41, IC 95% = 1,12, 1,78 para 21-30 cigarros; OR = 1,69, IC de 95% = 1,19, 2,39 para mais de 30 cigarros; categoria de referência: 0-10 cigarros) e maior a frequência de vaporização (OR = 1,46, IC de 95% = 1,12, 1,91 para 20-30 cigarros; OR = 1,97, 95 % CI = 1,36, 2,85 para mais de 30 cigarros) na próxima onda. Aqueles com a intenção de parar de fumar eram mais propensos a vaporizar com uma frequência maior (OR = 1,48, IC 95% = 1,21, 1,82). Finalmente, aqueles que relataram sintomas depressivos, particularmente desânimo ou desesperança, eram mais propensos a relatar uma frequência maior de vapores [74].

Parecer USP - OS 03/2022 - GGTAB (Dados Epidemiológicos) (2782292) SEI 25351.911221/2019-74 / pg. 4236

Quanto mais os entrevistados vaporizaram na linha de base, mais provável que ainda estivessem vaporizando no seguimento (OR = 11,98, IC 95% = 6,00, 23,93 para vaporização diária; OR = 9,80, IC 95% = 5,16, 18,60 para vaporização semanal; OR = 4,32, IC 95% = 2,71, 6,87; categoria de referência: vaporização menor que mensal). Além disso, em comparação com aqueles que eram fumantes diários no acompanhamento, aqueles que se tornaram fumantes não diários eram mais propensos a continuar a vaporizar (OR = 4,99, IC 95% = 2,39, 10,43), enquanto aqueles que pararam de fumar foram significativamente menos prováveis de continuar a vaporizar (OR = 0,48, IC 95% = 0,29, 0,80) [74].

Bancos de dados e literatura cinza foram sistematicamente pesquisados até dezembro de 2015. Estudos que descrevem a prevalência do uso de DEFs na população geral com idade ≤20 anos em uma região geográfica definida foram incluídos [75].

As taxas de utilização alguma vez entre os jovens foram mais altas na Polônia (um ponto de dados, 62,1%; IC de 95%: 59,9-64,2%), e mais baixas na Itália (três pontos de dados, 5,9%; IC de 95%: 3,3-9,2%). As taxas de uso atual entre os jovens foram mais altas na Polônia (um ponto de dados, 29,9%, IC de 95%: 27,9-32,0%) e mais baixas na Nova Zelândia (um ponto de dados, 0,0%; IC de 95%: 0,0-3,7%) [75].

As estimativas da prevalência de uso de DEFs entre jovens não fumantes estavam disponíveis em 13 pesquisas realizadas em oito países entre 2013 e 2015. A prevalência foi mais alta na Nova Zelândia (um ponto de dados, 14,0%, IC 95%: 12,7-15,4%) e o mais baixo nos EUA (um ponto de dados, 4,2%, IC 95%: 3,8-4,6%). A prevalência do uso atual de DEFs entre jovens não fumantes foi relatada em 10 pesquisas realizadas em seis países entre 2013 e 2015. A prevalência foi mais alta na Polônia (13,0%; IC de 95%: 11,2-15,0%) e mais baixa na Itália (0,0%, IC 95%: 0,0-0,5%) [75].

Das 13 pesquisas realizadas entre 2013 e 2015 em oito países, a prevalência de DEFs alguma vez entre os jovens fumantes de tabaco foi maior no Canadá

Parecer USP - OS 03/2022 - GGTAB (Dados Epidemiológicos) (2782292) SEI 25351.911221/2019-74 / pg. 4237

(71,9%, IC de 95%: 70,9-72,8%) e menor na Itália (29,9%, IC de 95%: 18,5-42,5%). A prevalência do uso atual de DEFs entre os jovens fumantes de cigarros foi relatada em 10 pesquisas realizadas em seis países entre 2013 e 2015, e variou de 57,4% (IC de 95%: 53,8-61,0%) na Polônia a 2,0% (IC de 95%: 0,7-4,7%) na Grécia [75].

Sete países (EUA, Reino Unido, Polônia, Nova Zelândia, Coréia, Canadá e Itália) forneceram mais de uma estimativa comparável da prevalência do uso de DEFs entre jovens entre 2008 e 2015. No geral, parecia que a prevalência do uso de algum dia aumentou em quatro países: Polónia (20,9% em 2010 para 62,1% em 2013); Coreia (0,5% em 2008 a 9,4% em 2011); Nova Zelândia (7,0% em 2012 a 20,0% em 2014); e os EUA (2,7% em 2011 para 47,3% em 2013), diminuíram na Itália e no Canadá, e permaneceram estáveis no Reino Unido. As estimativas para a Polônia, Nova Zelândia, Estados Unidos e Itália foram extraídas de estudos com amostras repetidas dos mesmos participantes ao longo do tempo; no entanto, as estimativas para a Coreia, Canadá e Reino Unido compreenderam amostras diferentes ao longo do tempo [75].

Cinco países (EUA, Reino Unido, Polônia, Itália e Hungria) forneceram mais de uma estimativa comparável da prevalência do uso atual de ENDS entre os jovens entre 2010 e 2015. A prevalência do uso atual pareceu aumentar em três países: Polônia (8,2% em 2010 para 29,9% em 2013); Reino Unido (0,9% em 2013 para 1,4% em 2014); e os EUA (1,1% a 25,8% em 2015). As estimativas da Polônia e dos Estados Unidos foram extraídas de estudos com amostras repetidas dos mesmos participantes ao longo do tempo; no entanto, as estimativas para o Reino Unido incluíram amostras diferentes ao longo do tempo. A prevalência do uso atual diminuiu na Hungria e permaneceu estável na Itália [75].

A Pesquisa Nacional de Tabaco para Jovens (NYTS) é uma pesquisa transversal baseada em escolas conduzida anualmente desde 2011 para fornecer dados nacionais sobre estimativas do uso de produtos de tabaco por jovens. Este estudo (n = 19.018) incluiu 48,0% mulheres, 55,9% estudantes do ensino médio, 56,2% não hispânicos (NH) brancos, 13,3% NH negros e 25,0% hispânicos, 23,0% atuais usuários de tabaco, 20,0% atuais e-usuários de cigarros, 4,3%

Parecer USP - OS 03/2022 - GGTAB (Dados Epidemiológicos) (2782292) SEI 25351.911221/2019-74 / pg. 4238

fumantes atuais e 8,8% outros usuários de tabaco. Havia 1,1% dos alunos morando com um membro do domicílio que usa produtos aquecidos do tabaco (HTPs) e 39,2% morando com alguém que usa outros produtos do tabaco [76].

Cerca de 12,0% (IC 95% [11,6% –14,0%]) dos estudantes dos EUA relataram conhecimento dos HTPs em 2019. Adolescentes mais velhos eram menos propensos do que os adolescentes mais jovens a relatar ter ouvido falar dos HTPs. Os usuários de tabaco atuais eram mais propensos a relatar conhecimento sobre HTPs do que os usuários “nunca” [76].

No geral, 2,4% [1,5% –3,2%] e 1,6% [1,2% –1,9%] dos estudantes dos EUA relataram algum uso e o uso atual de HTPs, respectivamente. Homens (vs. mulheres) e ensino médio (vs. ensino médio) foram mais propensos a relatar o uso de HTPs, mas não o uso atual. Os usuários de tabaco atuais eram mais propensos do que os antigos ou nunca usuários a relatar o uso de HTP. Por exemplo, 17,4% [11,3% -23,4%] dos fumantes de cigarros atuais relataram o uso de HTPs, em comparação com 7,4% [3,2% -11,6%] dos ex-fumantes e 0,9% [0,7% -1,0%] dos “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. Estudantes que moram com um membro da família usando HTPs relataram a maior prevalência de uso “sempre” (28,2% [17,3% –39,2%]) e atual (22,2% [14,0% –30,5%] de HTPs [76].

No geral, cerca de 3.438.000 alunos do ensino médio e superior nos EUA 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 e uso atual de HTPs, respectivamente. O número de usuários atuais de HTP foi distribuído de forma semelhante entre os fumantes “nunca” vs. atuais (178.000 vs. 181.000), mas predominantemente entre os usuários atuais de cigarros eletrônicos (75% do total de usuários HTP) [76].

Parecer USP - OS 03/2022 - GGTAB (Dados Epidemiológicos) (2782292) SEI 25351.911221/2019-74 / pg. 4239

Questão 7

Há dados de prevalência e incidência de uso de DEF no Brasil? Como se distribui esta prevalência quando considerada a faixa etária, escolaridade, gênero e perfil socioeconômico?

Foi realizado um estudo observacional, de delineamento transversal, com alunos de graduação da Universidade Federal de Mato Grosso (Campus Cuiabá), no ano de 2015 [77].

Participaram da pesquisa 489 estudantes de graduação, sendo 258 (52,7%) do sexo masculino e 231 (47,3%) do sexo feminino, com média de idade de 23,8 anos para ambos os sexos. Dentre eles, 28 (5,7%) eram fumantes, 24 (4,9%) eram ex-fumantes e 437 (89,4%) eram não fumantes [77].

A prevalência de conhecimento do CE foi de 37%, e houve uma diferença estatisticamente significante entre os sexos, sendo que 106 (59%) eram do sexo masculino e 75 (41%) eram do sexo feminino ($p < 0,005$). Houve associação linear e inversamente proporcional em relação à idade do estudante, ou seja, quanto mais jovem é o estudante, maior é a chance de conhecer o dispositivo eletrônico. Notou-se que não houve diferença de conhecimento do CE em relação à área de conhecimento de estudo do graduando. Verificou-se associação estaticamente significante com o estado civil e o estado laboral do estudante, sendo que 163 (92,1%) eram solteiros e 130 (72,6%) não exerciam atividade laboral ($p < 0,005$). Além disso, o conhecimento do CE associou-se a maior nível de escolaridade dos pais, visto que, em 72 casos (40,4%), o pai possuía nível superior e, em 86 (47,8%), a mãe possuía tal graduação. Observou-se também associação positiva com a presença de fumantes na família (55,6%; $p = 0,03$) [77].

A taxa de uso atual do CE entre os estudantes foi de 0,61%. Além disso, verificou-se que a taxa de experimentação entre todos os pesquisados foi de 2,7%, sendo que entre aqueles que afirmaram conhecer o dispositivo, ela foi de 7% [77].

Parecer USP - OS 03/2022 - GGTAB (Dados Epidemiológicos) (2782292) SEI 25351.911221/2019-74 / pg. 4240

Uma análise transversal foi conduzida em 10 países participantes das Pesquisas Internacionais de Controle do Tabaco (ITC): Holanda, República da Coréia, Estados Unidos, Malásia, Reino Unido, Canadá, Brasil, México, China e Austrália. O último conjunto de dados de coorte disponível em cada país, realizado entre 2009 e 2013, foi incluído. Os entrevistados eram adultos (≥ 18 anos) fumantes atuais ou ex-fumantes. Os fumantes atuais foram aqueles que relataram ter fumado pelo menos 100 cigarros na vida e que fumaram pelo menos um cigarro nos últimos 30 dias; ex-fumantes eram aqueles que fumavam no momento do início do estudo, mas haviam parado de fumar em algum momento durante o acompanhamento do estudo. Desistentes recentes pararam de fumar nos últimos 6 meses ou menos. No Brasil em 1.181 indivíduos estudados, a experimentação de cigarros eletrônicos foi definida como de 4% (IC95% 2.3-5.8%) e de 4% (IC95% 0-10.1%) entre fumantes e abstêmios de fumar [78].

Uma análise transversal de adultos (≥ 18 anos) fumantes atuais (diariamente ou não) e ex-fumantes recentes (pararam de fumar ≤ nos últimos 2 anos) de 14 países participantes do Projeto ITC: Austrália, Bangladesh, Brasil, Canadá , China, Inglaterra, Malásia, México, Holanda, Nova Zelândia, República da Coréia, Estados Unidos, Uruguai e Zâmbia. De acordo com os critérios do Banco Mundial, oito dos países são países de alta renda (HICs: Austrália, Canadá, Inglaterra, Nova Zelândia, República da Coréia, Uruguai, Holanda e Estados Unidos); quatro são países de renda média-alta (UMICs: Brasil, China, Malásia e México) e dois são países de renda média-baixa (LMICs: Bangladesh e Zâmbia). Foram incluídos dados do ano de pesquisa mais recente para cada país, que abrangeu o período de 2013 a 2017 [79].

No Brasil a conscientização (já ouvida) sobre produtos de vaporização de nicotina (NVPs) entre fumantes e ex-fumantes recentes (% ponderada) foi de 72.5%. Produtos de vaporização de nicotina (NVPs) já usados entre fumantes e ex-fumantes recentes (% ponderada) foi de 18.5%. O uso atual (diário, semanal ou mensal) de produtos de vaporização de nicotina (NVPs) entre fumantes e ex-fumantes recentes (% ponderada) foi de 1.0%. O uso diário de produtos de

Parecer USP - OS 03/2022 - GGTAB (Dados Epidemiológicos) (2782292) SEI 25351.911221/2019-74 / pg. 4241

vaporização de nicotina (NVPs) entre fumantes e ex-fumantes recentes (% ponderada) é de 0.4%. A prevalência de uso atual de produtos de vaporização de nicotina (NVPs) por status de fumante (% ponderada) foi de 1.1% e de 1.8% entre os fumantes e não fumantes diários [79].

A prevalência de conhecimento de NVPs entre a amostra geral (fumantes e ex-fumantes) variou de 3,1% na Zâmbia a 99,4% na Inglaterra; o uso constante variou de 0,4% na Zâmbia a 66,6% na Inglaterra; o uso atual variou de 0% na Zâmbia a 17,2% na Inglaterra; e o uso diário variou de 0% na Zâmbia e Bangladesh a 9,4% na Inglaterra [79].

Os padrões de resultados variaram por grupo de políticas regulatórias e renda do país. Em primeiro lugar, o conhecimento e o uso foram mais baixos nos países do NRP (intervalo: conhecimento = 3,1–59,3%; uso constante = 0,4–10,4%; uso atual = 0–0,6%). O uso constante e o uso atual de NVPs foram menores nos países MRP (uso constante: 7,1–48,9%; uso atual = 0,3–3,5%), em relação ao LRP (uso constante = 38,9–66,6%; uso atual = 5,5– 17,2%) e países RP (uso contínuo = 10,0–62,4%; uso atual = 1,4–15,5%) [79].

O uso diário foi maior para dois países LRP: Inglaterra (9,4%) e Estados Unidos (6,6%) e dois países RP: Nova Zelândia (7,8%) e Canadá (4,4%). Todos os outros países tiveram taxas de uso diário <4%. Com exceção do México (0,5%), em relação aos países LRP e RP, o uso diário foi menor em todos os países MRP: Uruguai (0,1%), Brasil (0,4%) e Austrália (1,7%), e países NRP: China (0,2%), Bangladesh (0,0%) e Zâmbia (0,0%) [79].

Em segundo lugar, independentemente das políticas regulatórias, e com exceção do Uruguai, a conscientização de NVP, o uso constante, o uso atual e o uso diário foram mais elevados entre os HICs (conhecimento = 51,8-99,4%; uso constante = 7,1-66,6%; uso atual = 0,1–17,2%; e uso diário = 0,1–9,4%), seguido por UMICs (consciência = 61,0–86,9%; uso constante = 10,0–39,0%; uso atual = 1,0–11,5%; e uso diário = 0,4– 3,7%) e, em seguida, LMICs (consciência = 23,1–59,3%; uso constante = 0,4–10,4%; uso atual = 0,0–0,6%; e uso diário = 0,0–0,2%) [79].

Parecer USP - OS 03/2022 - GGTAB (Dados Epidemiológicos) (2782292) SEI 25351.911221/2019-74 / pg. 4242

A prevalência do uso atual de NVP por frequência de tabagismo variou por país, com taxas mais altas de fumantes não diários que usam NVPs do que fumantes diários em sete países (Inglaterra, Nova Zelândia, Estados Unidos, Holanda, RP, Brasil e Austrália). Uma porcentagem maior de ex-fumantes recentes relatou o uso de NVPs do que os fumantes atuais (diariamente ou não) em três dos países (Inglaterra, Nova Zelândia e Malásia). A maioria dos vapers diários e semanais relatou que seu dispositivo de vaporização continha nicotina (> 50% em sete dos oito países onde havia dados disponíveis), com exceção da China. Os vapers diários tiveram taxas mais altas de uso de dispositivos de vaporização com nicotina do que os usuários não diários em todos os oito países [(79)].

A amostra de reposição de fumantes é uma amostra probabilística de 727 adultos (≥ 18 anos) que, na época do estudo, fumavam cigarros pelo menos uma vez ao mês e haviam fumado pelo menos 100 cigarros. Seis foram excluídos porque não responderam à questão sobre conhecimento de cigarros eletrônicos. As taxas de resposta e cooperação foram 22,8% e 98,9%, respectivamente. Os resultados: 37,4% (249/721; IC95%: 32,8%-42,3%) de fumantes atuais conheciam cigarros eletrônicos. Fumantes mais novos e com níveis educacionais mais altos tinham maior probabilidade de conhecer cigarros eletrônicos do que os demais participantes (valor de p ajustado = 0,042 e < 0,001, respectivamente); 9,3% (48/721; IC95%: 6,5%-13,3%) de fumantes relataram ter experimentado cigarros eletrônicos; 4,6% (24/721; IC95%: 2,8%-7,4%) de fumantes relataram ter usado ou experimentado cigarros eletrônicos nos últimos 6 meses; entre fumantes que conheciam e-cigs, 44,4% (n = 103/249; IC95%: 36,8%-52,3%) acreditavam que e-cigs eram menos perigosos do que cigarros convencionais (ou seja, tinham “baixa percepção de risco”), 20,6% (n = 57/249) acreditavam que eram igualmente perigosos, 2,7% (n = 7/249) acreditavam que eram mais perigosos e 32,4% (n = 82/249) não sabiam. “baixa percepção de risco” estava associada a ter maior nível educacional, ter usado/experimentado cigarros eletrônicos recentemente, e ser um fumante diário “leve-moderado”, em comparação com um fumante diário “pesado” (valor de p ajustado = 0,24, < 0,001 e 0,047, respectivamente) [(80)].

Parecer USP - OS 03/2022 - GGTAB (Dados Epidemiológicos) (2782292) SEI 25351.911221/2019-74 / pg. 4243

A III Pesquisa Domiciliar Brasileira sobre o Uso de Substâncias (BHSU-3) foi uma pesquisa de amostra domiciliar nacionalmente representativa coordenada pela Fundação Oswaldo Cruz (FIOCRUZ, Ministério da Saúde). A coleta de dados foi realizada de maio a dezembro de 2015 [81].

O BHSU-3 foi uma amostra probabilística em vários estágios de brasileiros não institucionalizados com idade entre 12 e 65 anos. A pesquisa abrangeu todas as 26 capitais estaduais, o Distrito Federal e todas as grandes cidades (com> 200.000 habitantes segundo o Censo 2010 (IBGE. Censo, 2010)). Além disso, dentro de cada uma das cinco macrorregiões, selecionaram uma amostra de municípios pequenos (≤11.000 habitantes) e médios (11.001–200.000 habitantes). Consideramos áreas urbanas e rurais. Após a conclusão da coleta de dados, a pesquisa obteve um total de 16.273 entrevistas completas [81].

Os indivíduos foram questionados sobre as características sociodemográficas e seus comportamentos de uso de drogas. Neste artigo, nos concentramos no uso de cigarros, narguilé e e-cigarros nos últimos 12 meses. A pergunta “Nos últimos 12 meses, você usou ...” foi feita para cada produto do tabaco e tratada como uma variável binária (Sim vs. Não). As informações demográficas foram obtidas na base de amostragem e incluíram macrorregião (Norte / Nordeste x Centro-Oeste x Sul / Sudeste) e tamanho do município (Grande x Médio / Pequeno). As variáveis autor referidas incluíram sexo no nascimento (Masculino vs. Feminino), cor / raça (Branco vs. Preto / Misto / Outro), faixa etária (12–24 vs. 25–44 vs. 45–65) e renda familiar mensal (<R $ 1.500 vs. R $ 1501-R $ 6.000 vs.> R $ 6.000)[81].

As prevalências de cada um dos produtos do tabaco (e-cigarros, narguilé e cigarros), sem considerar o uso exclusivo, estratificadas por cada característica sociodemográfica, foram estimadas com intervalos de confiança (IC) de 95%. As extrapolações foram baseadas na população total de amostragem. As variáveis independentes incluíram macrorregião, tamanho do município, sexo ao nascer, cor / raça, faixa etária e renda familiar mensal. Para comparar usuários de cigarros eletrônicos e / ou narguilé com fumantes regulares, nos modelos, foram considerados usuários “apenas de cigarro”, ou seja, aqueles que fumaram

Parecer USP - OS 03/2022 - GGTAB (Dados Epidemiológicos) (2782292) SEI 25351.911221/2019-74 / pg. 4244

cigarros nos últimos 12 meses, mas não usaram narguilé ou cigarro eletrônico no mesmo período [81].

As taxas de prevalência de cigarros eletrônicos e narguilé foram estimadas em 0,43% (IC 95%: 0,26–0,59) e 1,65% (IC 95%: 1,29–2,01), respectivamente. Isso pode ser traduzido em cerca de 650 mil pessoas que usaram cigarros eletrônicos e > 2,5 milhões de pessoas que usaram narguilé no Brasil nos 12 meses anteriores à pesquisa. As características sociodemográficas foram semelhantes entre usuários de narguilé e cigarros eletrônicos. Para ambos os produtos, a prevalência de uso nas regiões Sul / Sudeste e Centro-Oeste foi cerca de dez vezes maior do que a prevalência de uso estimada nas regiões Norte / Nordeste do país. O uso de narguilé e cigarro eletrônico foi mais relatado por homens (2,36% e 0,65%, respectivamente) do que entre mulheres (0,97% e 0,21%, respectivamente). Para o narguilé, as taxas de prevalência diminuíram significativamente com o aumento da faixa etária, e a estimativa foi de 3,94% para aqueles de 12 a 24 anos, 1,27% para indivíduos de 25 a 44 anos e 0,11% entre aqueles de 45 a 65 anos. A prevalência de uso de cigarro eletrônico também foi maior entre aqueles com idade entre 12 e 24 anos, mas os intervalos de confiança se sobrepõem entre os grupos de idade, indicando possível diferença não estatística. As prevalências para uso de narguilé e cigarro eletrônico foram significativamente maiores entre aqueles com renda familiar mensal> R $ 6.000 do que no grupo de renda mais baixa (4,00% vs. 1,23% para narguilé e 1,95% vs. 0,20% para e-cigarros) [81].

A prevalência do uso de cigarros foi estimada em 15,35% (IC95%: 15,59–16,11), correspondendo a > 23 milhões de indivíduos de 12 a 65 anos em todo o país. As prevalências nas regiões Sul / Sudeste e Centro-Oeste foram maiores do que nas regiões Norte / Nordeste. As categorias de cor / raça e renda mensal familiar tiveram estimativas semelhantes de uso de cigarro. Verificamos que os homens usavam cigarros em taxas mais elevadas (18,38%) do que as mulheres (12,50%). A prevalência do uso de cigarros entre não heterossexuais foi de 21,67%, valor superior à prevalência estimada para a população heterossexual (15,10%). Apesar do fato de que as taxas de prevalência aumentaram com o

Parecer USP - OS 03/2022 - GGTAB (Dados Epidemiológicos) (2782292) SEI 25351.911221/2019-74 / pg. 4245

aumento da idade, estimamos que> 4 milhões de adolescentes / adultos jovens de 12 a 24 anos de idade usaram cigarros nos últimos 12 meses [81].

Os grupos mais jovens eram significativamente mais propensos a ter usado cigarros eletrônicos e / ou narguilé nos últimos 12 meses, mas eram significativamente menos propensos a ter consumido cigarros (aOR = 12,48, [IC 95%: 6,53 –23,84] e aOR = 0,33, [IC 95%: 0,27–0,39], respectivamente). Indivíduos com maior renda eram mais propensos a usar cigarros eletrônicos e / ou narguilé do que aqueles com renda mais baixa (aOR = 2,92, IC 95%: 1,56-5,47), enquanto para o uso de cigarro encontramos o oposto (aOR = 0,55, 95 % CI: 0,41–0,73) [81].

Semelhanças entre o uso de cigarro e e-cigarros e / ou narguilé foram observadas para sexo ao nascimento e macrorregião. As chances de ter usado produtos alternativos de tabaco foram 100% maiores para homens do que para mulheres (aOR = 2,00, IC 95%: 1,43–2,80). E os residentes nas regiões Centro-Oeste ou Sul / Sudeste apresentaram maior chance de uso de produtos do tabaco do que os residentes nas regiões Norte / Nordeste [81].

Usamos dados da Pesquisa Nacional de Saúde de 2019 para estimar a prevalência de uso na vida e atual de ENDS e uso atual de narguilé por características sociocomportamentais. As diferenças de prevalência ao longo do tempo foram calculadas a partir dos dados da III Pesquisa Nacional por Domicílios sobre o Uso de Substâncias-2015 e da Pesquisa Nacional de Saúde-2013[92].

Para 2019, a prevalência de uso na vida e atual de dispositivos eletrônicos para fumar foi estimada em, respectivamente, 1,63 e 0,64% da população brasileira com 15 anos ou mais. Esse percentual variou bastante por macrorregião, com a maior prevalência pontual de uso atual de ENDS na região Centro-Oeste (1,45%) e a menor na região Nordeste (0,13%). No entanto, em números absolutos, a região Sudeste concentra o maior número de usuários atuais de ENDS: cerca de 50% (aproximadamente 533 mil pessoas)[92].

Parecer USP - OS 03/2022 - GGTAB (Dados Epidemiológicos) (2782292) SEI 25351.911221/2019-74 / pg. 4246

A subpopulação de adolescentes e jovens de 15 a 24 anos apresentou a maior prevalência de uso de ENDS (5,41% para uso na vida e 2,38% para uso atual), representando cerca de 70% dos usuários de ENDS na vida e atualmente. A prevalência de uso atual de ENDS entre esses jovens foi estimada em quase 40 vezes a prevalência entre adultos com 40 anos ou mais (2,38 versus 0,06%, respectivamente). Indivíduos brancos e do sexo masculino apresentaram maior prevalência de uso na vida de ENDS do que negros e mulheres, respectivamente. No entanto, para uso atual, houve uma sobreposição nos intervalos de confiança dessas estimativas. A prevalência de uso atual de ENDS foi maior tanto entre os indivíduos com mais de 12 anos de estudo quanto entre aqueles com 9 a 11 anos de estudo do que entre os menos escolarizados (1,25, 0,73 e 0,19%, respectivamente). Em números absolutos, a maior parte dos atuais usuários de ENDS são não fumantes (~86%). Além disso, usuários de narguilé e indivíduos que abusam de álcool apresentaram prevalência estatisticamente maior de uso atual de ENDS do que aqueles que não apresentam esses comportamentos de risco (23,74 versus 0,53% e 1,74 versus 0,42%, respectivamente)[92].

A situação de uso de ENDS esteve associada ao uso de cigarro industrializado ($p<0,001$) em todas as faixas etárias. Entre os jovens de 15 a 24 anos que usam ENDS atualmente, 62,6% nunca fumaram cigarro industrializado, enquanto entre os indivíduos com 40 anos ou mais esse percentual é de 29,1%. A prevalência pontual de uso atual de cigarro industrializado, para todas as faixas etárias, é maior entre os que usam ENDS atualmente ou já usaram do que entre os que nunca usaram ENDS (15 a 24 anos: 11,3 e 11,0 versus 6,6%; 25–39 anos: 14,4 e 25,8 versus 9,5%; 40 anos ou mais: 30,9–36,1 versus 10,4%, respectivamente). Ao comparar a prevalência de uso de ENDS entre 2015 e 2019, encontramos um aumento nas estimativas para o Brasil, principalmente para a faixa etária mais jovem, de 15 a 24 anos. A prevalência pontual também foi inflada em todas as macrorregiões e para todas as categorias educacionais. Quanto ao sexo, embora tenha havido aumento para ambos, entre as mulheres foi ainda mais acentuado[92].

Parecer USP - OS 03/2022 - GGTAB (Dados Epidemiológicos) (2782292) SEI 25351.911221/2019-74 / pg. 4247

SÍNTESE DA EVIDÊNCIA

1. Quais os dados de prevalência e de incidência do uso de cigarros convencionais de tabaco em países nos quais os dispositivos eletrônicos para fumar (DEF) são permitidos? Como estes dados se comportaram antes e pós comercialização dos DEF?

Globalmente nos países nos quais os DEF têm o uso permitido houve declínio na prevalência de uso do fumo de tabaco convencional e exclusivo, mas houve aumento do uso duplo após a comercialização dos DEF, sendo que a magnitude desse declínio e aumento, respectivamente, variou em decorrência do período analisado, das características demográficas das populações estudadas e de fatores regulatórios (vide texto de suporte à síntese da evidência). Qualidade da evidência: moderada. **Inalterado**

2. Qual a prevalência e a incidência de uso de DEF nos países nos quais tais dispositivos são permitidos? Houve variação da prevalência pré e pós início da comercialização destes produtos?

Globalmente nos países nos quais os DEF têm o uso permitido houve aumento exponencial na prevalência de seu uso, com migração do uso experimental para o uso frequente e diário, e sobretudo entre os adultos jovens. O uso duplo associado ao fumo convencional do tabaco acompanhou esse aumento, apesar de em proporção diferente. No entanto, a exemplo do que ocorreu inversamente com o uso do consumo do tabaco de forma convencional, a magnitude variou em decorrência do período analisado, das características demográficas das populações estudadas e de fatores regulatórios. (vide texto de suporte à síntese da evidência). Qualidade da evidência: moderada. **Inalterado**

3. Há diferença de prevalência de uso entre os diferentes tipos de DEF?

Com o tempo, a proporção do uso de um dispositivo descartável ou recarregável como dispositivo preferido de cigarro eletrônico diminuiu, enquanto a proporção do uso de canetas vape, hookah ou cigarros eletrônicos baseados em “pods”

Parecer USP - OS 03/2022 - GGTAB (Dados Epidemiológicos) (2782292) SEI 25351.911221/2019-74 / pg. 4248

aumentou. A fidelização (estabilidade) do tipo de dispositivo usado, seja este único ou combinado (vários dispositivos) é frequente, apesar dos usuários diários terem maior chance de já terem experimentado um maior número de tipos de DEF. Os tipos abertos e fechados aparentemente se distribuem de forma semelhante, apesar de ter havido um aumento do uso de DEF com sabores, sobretudo de sabores menos doces. Os usuários de sistema aberto eram mais propensos do que usuários de sistema fechado a usar DEFs diariamente. Entre os usuários adultos e jovens de e-narguilé e de cigarros eletrônicos, o álcool e a maconha foram as substâncias mais comumente usadas. Os usuários diários de cigarros eletrônicos têm maior probabilidade de alguma vez ter usado maconha, THC ou óleo de haxixe, cera de THC e nicotina como ingredientes de dispositivos para cigarros eletrônicos. Lembrar sempre que a magnitude dos tipos de DEF também varia em decorrência do período analisado, das características demográficas das populações estudadas e de fatores regulatórios. Qualidade da evidência: moderada. **Inalterado**

4. Qual a prevalência e a incidência de uso dos DEFs, nos países onde são permitidos, por grupos de idade, gênero, escolaridade, perfil socioeconômico e/ou outros grupos especiais?

A prevalência mais alta foi encontrada entre aqueles com idade entre 10-24 anos (5,5% a 56,6%), seguido por aqueles com idade entre 25-39 (13,7% a 25%), 40-65 (5% a 6,7%) e aqueles com idade ≥ 65 anos (1,3% a 1,6%). Houve tendência de aumento do uso atual de cigarro eletrônico com o aumento da idade, uma vez que a prevalência foi de 1,1%, 3,2% e 4,7% para os 13, 14 e 15 anos, respectivamente. Os homens apresentaram maiores taxas de prevalência de uso de cigarros eletrônicos do que as mulheres. Em termos de situação de emprego e renda familiar, as chances de ser um usuário de cigarro eletrônico aumentaram com menor renda e desemprego. Os fumantes atuais de cigarros convencionais apresentaram as maiores prevalências de uso de cigarros eletrônicos na vida, variando de 20,4% a 83,1%. Seguem-se os ex-fumantes, com taxas de prevalência variando de 7% a 15%. O uso de cigarros eletrônicos foi raro entre não fumantes, com prevalência variando de 2,3% a 5,6% para o uso contínuo. Outros fatores que parecem estar significativamente associados positivamente

Parecer USP - OS 03/2022 - GGTAB (Dados Epidemiológicos) (2782292) SEI 25351.911221/2019-74 / pg. 4249

ao uso de cigarro eletrônico incluem o uso atual de qualquer produto de tabaco combustível, o uso de cigarro eletrônico por outros membros da família e menor nível de educação paterna. Grupos especiais como por exemplo pacientes com distúrbios mentais ou asmáticos e gestantes não tem comportamento muito diferente da população geral, mas outros fatores de ordem demográfica, regulatórios ou do período da análise podem produzir variações de prevalência. Qualidade da evidência: moderada. **Inalterado**

5. Existe associação entre a redução de prevalência de uso de cigarros convencionais e o aumento da prevalência de uso de DEF?

O uso diário de DEF aumentou significativamente, e o uso diário de cigarros diminuiu significativamente, sobretudo nos últimos 5 anos, sendo que entre os grupos que mais aderiram e aderem ao uso contínuo de DEF estão os indivíduos fumantes e ex-fumantes de cigarros quando comparado àqueles que nunca fumaram. Lembrar sempre que a magnitude dessa associação pode variar em relação às características demográficas, período e aspectos regulatórios locais. Qualidade da evidência: moderada. **Inalterado**

6. Há dados referentes ao perfil de distribuição de uso de DEF, nos países nos quais são permitidos, por fatores como sexo, faixa etária, escolaridade, e perfil sócio econômico?

Apesar da prevalência variar em decorrência de muitos fatores loco regionais, alguns fatores são mais frequentes, os quais podem ser úteis no estabelecimento de estratégias pelas agências reguladoras mundiais. Qualidade da evidência: moderada. **Inalterado**

Alguns fatores relacionados à idade:

- Os usuários do JUUL eram significativamente mais velhos;
- Indivíduos entre 15–24 anos eram mais propensos a usar DEFs nos últimos 30 dias em comparação com residentes com 65 anos ou mais;

Parecer USP - OS 03/2022 - GGTAB (Dados Epidemiológicos) (2782292) SEI 25351.911221/2019-74 / pg. 4250

- Fumantes com idade mais jovem eram mais propensos a já ter usado DEFs, variando de 26,6% entre fumantes de 15-24 anos a 6,6% entre fumantes com 65 anos ou mais;
- A prevalência de uso de cigarros eletrônicos foi alta em adultos jovens (30%) e reduzida com o aumento da idade para baixa em adultos mais velhos com idade ≥55 anos (5,5%);
- O uso exclusivo de cigarros foi mais comum entre adultos com idade ≥ 25 anos (62,6%);
- O uso de politabaco foi mais comum entre jovens (57,1%) e adultos jovens (65,2%);
- O uso persistente de cigarro exclusivo foi a via mais comum entre adultos com mais de 25 anos e adultos jovens;
- A transição do uso exclusivo de cigarro para o uso de cigarro politabaco foi mais comum entre os jovens usuários de cigarros exclusivos;
- Usuários jovens e adultos jovens de politabaco persistem no padrão.

Alguns fatores relacionados ao gênero:

- Os homens (8,6%) tiveram maior probabilidade de já ter usado DEFs do que as mulheres (0,9%);
- As chances de ser um único usuário e um poli usuário (vs. nenhum uso de cigarro eletrônico) foram maiores para homens;
- A prevalência de uso simultâneo de ‘e-cigarros, cigarros e narguilé’ entre os homens foi estimada em 23,8%, enquanto apenas 3,6% dos participantes do sexo feminino relataram o uso simultâneo dos três produtos de tabaco mencionados acima (p <0,001);
- Homens (vs. mulheres) foram mais propensos a relatar o uso de HTPs no passado, mas não o uso atual.

Alguns fatores relacionados à etnia:

- Os fumantes de cigarros, negros hispânicos e não hispânicos foram significativamente menos propensos do que os fumantes de cigarros brancos não hispânicos a começar o uso de cigarros eletrônicos.

Parecer USP - OS 03/2022 - GGTAB (Dados Epidemiológicos) (2782292) SEI 25351.911221/2019-74 / pg. 4251

Alguns fatores relacionados a escolaridade:

- Residentes com maior escolaridade apresentaram maior probabilidade de já ter utilizado o DEF, variando de 5,9% entre os adultos com ensino superior completo ou superior a 1,2% entre aqueles com ensino fundamental completo ou inferior;
- Fumantes com níveis mais altos de educação eram mais propensos a já ter usado DEFs, variando de 25,5% entre fumantes que tinham ensino superior completo ou superior, para 3,6% entre os fumantes com ensino fundamental completo ou inferior;
- No geral, 2,4% [1,5% –3,2%] e 1,6% [1,2% –1,9%] dos estudantes relataram algum uso e o uso atual de HTPs, respectivamente;
- Ensino médio (vs. ensino médio) foram mais propensos a relatar o uso de HTPs no passado, mas não o uso atual;
- As chances de ser um único usuário e um poli usuário (vs. nenhum uso de cigarro eletrônico) foram maiores com baixo desempenho acadêmico.

Alguns fatores relacionados ao hábito de fumar:

- Fumantes apresentaram maior probabilidade de alguma vez usarem DEFs do que não fumantes;
- Aqueles que usaram tabaco combustível (AOR 9,82, IC 4,82–20,00) e tabaco aquecido (AOR 8,25, IC 4,15– 16,40) tiveram maior probabilidade de usar cigarros eletrônicos em comparação com os não usuários;
- Os usuários de tabaco atuais eram mais propensos do que os antigos ou nunca usuários a relatar o uso de HTP.

Alguns fatores relacionados ao poliuso:

- As estimativas de prevalência do uso atual de cigarros eletrônicos apenas e do consumo de cigarros convencionais apenas foram semelhantes (4,0% vs. 4,2%) e maiores do que o consumo atual de narguilé (2,4%);
- O uso simultâneo de "e-cigarros + cigarros" foi o mais comum (6,0%), seguido pelo uso duplo de "e-cigarros + narguilé" (3,5%);
- A prevalência do uso concomitante (triplo) de ‘e-cigarros, cigarros e narguilé’ foi estimada em 12,8%;

Parecer USP - OS 03/2022 - GGTAB (Dados Epidemiológicos) (2782292) SEI 25351.911221/2019-74 / pg. 4252

- O uso atual de qualquer produto do tabaco e ≥2 produtos do tabaco foi relatado por 35,1% e 24,5% do total, respectivamente.

7. Há dados de prevalência e incidência de uso de DEF no Brasil? Como se distribui esta prevalência quando considerada a faixa etária, escolaridade, gênero e perfil socioeconômico?

Em amostra estadual a taxa de uso de Cigarro Eletrônico entre estudantes foi de 0,61%. Em 1.181 indivíduos estudados, a experimentação de cigarros eletrônicos foi definida como de 4% (IC95% 2.3-5.8%) e de 4% (IC95% 0-10.1%) entre fumantes e abstêmios de fumar. Em avaliação internacional o uso diário no Brasil foi de 0,4% e a prevalência do uso atual de vaporização de nicotina teve taxas mais altas de fumantes não diários que do que fumantes diários. Em outra amostra nacional 9,3% (48/721; IC95%: 6,5%-13,3%) de fumantes relataram ter experimentado cigarros eletrônicos e 4,6% (24/721; IC95%: 2,8%-7,4%) de fumantes relataram ter usado ou experimentado cigarros eletrônicos nos últimos 6 meses. A baixa percepção de risco estava associada a ter maior nível educacional, ter usado/experimentado cigarros eletrônicos recentemente, e ser um fumante diário “leve-moderado”, em comparação com um fumante diário “pesado”. Ainda em outro estudo as taxas de prevalência de cigarros eletrônicos e narguilé foram estimadas em 0,43% (IC 95%: 0,26–0,59) e 1,65% (IC 95%: 1,29–2,01), respectivamente, e o uso de narguilé e cigarro eletrônico foi mais relatado por homens (2,36% e 0,65%, respectivamente) do que entre mulheres (0,97% e 0,21%, respectivamente). Para o narguilé, as taxas de prevalência diminuíram significativamente com o aumento da faixa etária, e a estimativa foi de 3,94% para aqueles de 12 a 24 anos, 1,27% para indivíduos de 25 a 44 anos e 0,11% entre aqueles de 45 a 65 anos. A prevalência de uso de cigarro eletrônico também foi maior entre aqueles com idade entre 12 e 24 anos. As prevalências para uso de narguilé e cigarro eletrônico foram significativamente maiores entre aqueles com renda familiar mensal> R $ 6.000 do que no grupo de renda mais baixa (4,00% vs. 1,23% para narguilé e 1,95% vs. 0,20% para e-cigarros). Os grupos mais jovens eram significativamente mais propensos a ter usado cigarros eletrônicos e / ou narguilé nos últimos 12 meses, mas eram significativamente menos propensos a ter consumido cigarros. E

Parecer USP - OS 03/2022 - GGTAB (Dados Epidemiológicos) (2782292) SEI 25351.911221/2019-74 / pg. 4253

finalmente, os indivíduos com maior renda eram mais propensos a usar cigarros eletrônicos e / ou narguilé do que aqueles com renda mais baixa. Qualidade da evidência: baixa. **Inalterado**

REFERÊNCIAS

1. Yoong SL, Tzelepis F, Wiggers J, Oldmeadow C, Chai LK, Paul C, et al. Prevalence of smoking-proxy electronic inhaling system (SEIS) use and its association with tobacco initiation in youths: a systematic review. Disponível em: https://www.who.int/tobacco/industry/product_regulation/eletronic-cigarettes-report-cop7-background-papers/en/

2. U.S. Food & Drug Administration (FDA). Disponível em URL: https://www.fda.gov.

3. Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Disponível em URL: https://www.cdc.gov.

4. World Health Organization (WHO). Disponível em URL: https://www.who.int.

5. European Medicine Agency (EMEA). Disponível em URL: https://www.ema.europa.eu/en.

6. Public Health Agency of Canada (Canada.ca). Disponível em URL: https://www.canada.ca/en/public-health.html.

7. Australian Government Departament of Health. Disponível em URL: https://www.health.gov.au.

8. Public Health England. Disponível em URL: https://www.gov.uk/government/organisations/public-health-england.

9. National Health System (NHS) UK. Disponível em URL: https://www.nhs.uk.

10. AMSTAR tool. Disponível em URL: https://amstar.ca/Amstar-2.php.

Parecer USP - OS 03/2022 - GGTAB (Dados Epidemiológicos) (2782292) SEI 25351.911221/2019-74 / pg. 4254

11. Risk of bias tools. Disponível em URL: https://www.riskofbias.info.

12. Joanna Briggs critical appraisal tools. Disponível em URL: https://joannabriggs.org/critical-appraisal-tools.

13. GRADEpro GDT: GRADEpro Guideline Development Tool [Software]. McMaster University, 2020 (developed by Evidence Prime, Inc.). Available from gradepro.org.

14. Creamer MR, Everett Jones S, Gentzke AS, Jamal A, King BA. Tobacco Product Use Among High School Students - Youth Risk Behavior Survey, United States, 2019. MMWR Suppl. 2020 Aug 21;69(1):56-63. doi: 10.15585/mmwr.su6901a7. PMID: 32817607.

15. Cole AG, Aleyan S, Battista K, Leatherdale ST. Trends in youth e-cigarette and cigarette use between 2013 and 2019: insights from repeat cross-sectional data from the COMPASS study. Can J Public Health. 2020 Aug 17. doi: 10.17269/s41997-020-00389-0. Epub ahead of print. PMID: 32804379.

16. Kasza KA, Edwards KC, Tang Z, Stanton CA, Sharma E, Halenar MJ, et al. Correlates of tobacco product initiation among youth and adults in the USA: findings from the PATH Study Waves 1-3 (2013-2016). Tob Control. 2020 May;29(Suppl 3): s191-s202. doi: 10.1136/tobaccocontrol-2020-055671. PMID: 32321853.

17. Foxon F, Selya AS. Electronic cigarettes, nicotine use trends and use initiation ages among US adolescents from 1999 to 2018. Addiction. 2020 Apr 25. doi: 10.1111/add.15099. Epub ahead of print. PMID: 32335976.

18. Shiffman S, Sembower MA. Dependence on e-cigarettes and cigarettes in a cross-sectional study of US adults. Addiction. 2020 Oct;115(10):1924-1931. doi: 10.1111/add.15060. Epub 2020 Apr 20. PMID: 32196810.

Parecer USP - OS 03/2022 - GGTAB (Dados Epidemiológicos) (2782292) SEI 25351.911221/2019-74 / pg. 4255

19. Gao W, Sanna M, Chuluunbaatar E, Tsai MK, Levy DT, Wen CP. Are e-cigarettes reviving the popularity of conventional smoking among Taiwanese male adolescents? A time-trend population-based analysis for 2004-2017. Tob Control. 2020 Mar 31: tobaccocontrol-2019-055310. doi: 10.1136/tobaccocontrol-2019-055310. Epub ahead of print. PMID: 32234845.

20. Sharan RN, Chanu TM, Chakrabarty TK, Farsalinos K. Patterns of tobacco and e-cigarette use status in India: a cross-sectional survey of 3000 vapers in eight Indian cities. Harm Reduct J. 2020 Mar 30;17(1):21. doi: 10.1186/s12954-020-00362-7. PMID: 32228623.

21. Osibogun O, Bursac Z, Maziak W. E-Cigarette Use and Regular Cigarette Smoking Among Youth: Population Assessment of Tobacco and Health Study (2013-2016). Am J Prev Med. 2020 May;58(5):657-665. doi: 10.1016/j.amepre.2020.01.003. Epub 2020 Mar 5. PMID: 32147371.

22. Glasser AM, Johnson AL, Niaura RS, Abrams DB, Pearson JL. Youth Vaping and Tobacco Use in Context in the United States: Results from the 2018 National Youth Tobacco Survey. Nicotine Tob Res. 2020 Jan 13: ntaa010. doi: 10.1093/ntr/ntaa010. Epub ahead of print. PMID: 31930295.

23. Gorini G, Gallus S, Carreras G, De Mei B, Masocco M, Faggiano F, et al. Prevalence of tobacco smoking and electronic cigarette use among adolescents in Italy: Global Youth Tobacco Surveys (GYTS), 2010, 2014, 2018. Prev Med. 2020 Feb; 131:105903. doi: 10.1016/j.ypmed.2019.105903. Epub 2019 Dec 5. PMID: 31812559.

24. Pinkas J, Kaleta D, Zgliczyński WS, Lusawa A, Wrześniewska-Wal I, Wierzba W, et al. The Prevalence of Tobacco and E-Cigarette Use in Poland: A 2019 Nationwide Cross-Sectional Survey. Int J Environ Res Public Health. 2019 Nov 30;16(23):4820. doi: 10.3390/ijerph16234820. PMID: 31801221.

25. Choi K, Chen-Sankey JC. Will Electronic Nicotine Delivery System (ENDS) use reduce smoking disparities? Prevalence of daily ENDS use among cigarette

Parecer USP - OS 03/2022 - GGTAB (Dados Epidemiológicos) (2782292) SEI 25351.911221/2019-74 / pg. 4256

smokers. Prev Med Rep. 2019 Nov 14; 17:101020. doi: 10.1016/j.pmedr.2019.101020. PMID: 31871881.

26. Azagba S, Kah K, Latham K. Frequency of E-cigarette use and cigarette smoking among Canadian students. Prev Med. 2019 Sep; 126:105769. doi: 10.1016/j.ypmed.2019.105769. Epub 2019 Jul 13. PMID: 31310786.

27. Hammond D, Rynard VL, Reid JL. Changes in Prevalence of Vaping Among Youths in the United States, Canada, and England from 2017 to 2019. JAMA Pediatr. 2020 Aug 1;174(8):797-800. doi: 10.1001/jamapediatrics.2020.0901. PMID: 32364581.

28. Striley CW, Nutley SK. World vaping update. Curr Opin Psychiatry. 2020 Jul;33(4):360-368. doi: 10.1097/YCO.0000000000000617. PMID: 32398544.

29. Gallus S, Borroni E, Liu X, Carrozzi L, Dalla Pietra G, Eslami Varzaneh S, et al. Electronic cigarette use among Italian smokers: patterns, settings, and adverse events. Tumori. 2020 Apr 26:300891620915784. doi: 10.1177/0300891620915784. Epub ahead of print. PMID: 32338200.

30. Veliz PT, Boyd CJ, Evans-Polce RJ, McCabe SE. Increases in the Prevalence of Frequent E-Cigarette Use Among Adolescents. Am J Prev Med. 2020 Jul;59(1):146-147. doi: 10.1016/j.amepre.2020.02.004. Epub 2020 Apr 17. PMID: 32312617.

31. Al Rifai M, Merchant AT, Nambi V, Jia X, Gulati M, Valero-Elizondo J, et al. Temporal Trends in E-Cigarette Use Among U.S. Adults: Behavioral Risk Factor Surveillance System, 2016 to 2018. Am J Med. 2020 Sep;133(9): e508-e511. doi: 10.1016/j.amjmed.2019.12.020. Epub 2020 Mar 25. PMID: 32222250.

32. Bao W, Liu B, Du Y, Snetselaar LG, Wallace RB. Electronic Cigarette Use Among Young, Middle-aged, and Older Adults in the United States in 2017 and 2018. JAMA Intern Med. 2020 Feb 1;180(2):313-314. doi: 10.1001/jamainternmed.2019.4957. PMID: 31609399.

Parecer USP - OS 03/2022 - GGTAB (Dados Epidemiológicos) (2782292) SEI 25351.911221/2019-74 / pg. 4257

33. Rodríguez-Bolaños R, Arillo-Santillán E, Barrientos-Gutiérrez I, Zavala-Arciniega L, Ntansah CA, Thrasher JF. Sex Differences in Becoming a Current Electronic Cigarette User, Current Smoker and Current Dual User of Both Products: A Longitudinal Study among Mexican Adolescents. Int J Environ Res Public Health. 2019 Dec 27;17(1):196. doi: 10.3390/ijerph17010196. PMID: 31892159.

34. Owusu D, Huang J, Weaver SR, Pechacek TF, Ashley DL, Nayak P, et al. Patterns and trends of dual use of e-cigarettes and cigarettes among U.S. adults, 2015-2018. Prev Med Rep. 2019 Oct 25; 16:101009. doi: 10.1016/j.pmedr.2019.101009. PMID: 31763161.

35. Miech R, Johnston L, O'Malley PM, Bachman JG, Patrick ME. Trends in Adolescent Vaping, 2017-2019. N Engl J Med. 2019 Oct 10;381(15):1490-1491. doi: 10.1056/NEJMc1910739. Epub 2019 Sep 18. PMID: 31532955.

36. Hammond D, Reid JL, Rynard VL, Fong GT, Cummings KM, McNeill A, et al. Prevalence of vaping and smoking among adolescents in Canada, England, and the United States: repeat national cross-sectional surveys. BMJ. 2019 Jun 20;365: l2219. doi: 10.1136/ bmj. l2219. Erratum in: BMJ. 2020 Jul 10;370:m2579. PMID: 31221636.

37. Miech R, Johnston L, O'Malley PM, Bachman JG, Patrick ME. Adolescent Vaping and Nicotine Use in 2017-2018 - U.S. National Estimates. N Engl J Med. 2019 Jan 10;380(2):192-193. doi: 10.1056/NEJMc1814130. Epub 2018 Dec 16. PMID: 30554549.

38. Leventhal AM, Dai H. Prevalence of Flavored E-Cigarette Use Among Subpopulations of Adults in the United States. J Natl Cancer Inst. 2020 Aug 12: djaa118. doi: 10.1093/jnci/djaa118. Epub ahead of print. PMID: 32785659.

39. Lee SJ, Rees VW, Yossefy N, Emmons KM, Tan ASL. Youth and Young Adult Use of Pod-Based Electronic Cigarettes From 2015 to 2019: A Systematic

Parecer USP - OS 03/2022 - GGTAB (Dados Epidemiológicos) (2782292) SEI 25351.911221/2019-74 / pg. 4258

Review. JAMA Pediatr. 2020 Jul 1;174(7):714-720. doi: 10.1001/jamapediatrics.2020.0259. PMID: 32478809.

40. Kuwabara Y, Kinjo A, Fujii M, Imamoto A, Osaki Y, Jike M, et al. Heat-not-burn tobacco, electronic cigarettes, and combustible cigarette use among Japanese adolescents: a nationwide population survey 2017. BMC Public Health. 2020 May 20;20(1):741. doi: 10.1186/s12889-020-08916-x. PMID: 32434517.

41. Case KR, Obinwa UC, Clendennen SL, Perry CL, Harrell MB. Predictors of JUUL, other electronic nicotine delivery systems, and combustible tobacco initiation among Texas youth. Prev Med. 2020 Sep; 138:106097. doi: 10.1016/j.ypmed.2020.106097. Epub 2020 Apr 23. PMID: 32335030.

42. Vallone DM, Cuccia AF, Briggs J, Xiao H, Schillo BA, Hair EC. Electronic Cigarette and JUUL Use Among Adolescents and Young Adults. JAMA Pediatr. 2020 Mar 1;174(3):277-286. doi: 10.1001/jamapediatrics.2019.5436. Erratum in: JAMA Pediatr. 2020 Mar 1;174(3):305. PMID: 31961395.

43. Cullen KA, Gentzke AS, Sawdey MD, Chang JT, Anic GM, Wang TW, et al. e-Cigarette Use Among Youth in the United States, 2019. JAMA. 2019 Nov 5;322(21):2095–103. doi: 10.1001/jama.2019.18387. Epub ahead of print. PMID: 31688912.

44. Rezk-Hanna M, Toyama J, Ikharo E, Brecht ML, Benowitz NL. E-Hookah Versus E-Cigarettes: Findings From Wave 2 of the PATH Study (2014-2015). Am J Prev Med. 2019 Nov;57(5):e163-e173. doi: 10.1016/j.amepre.2019.05.007. Epub 2019 Sep 27. PMID: 31564602.

45. Coleman B, Chang JT, Rostron BL, Johnson SE, Das B, Del Valle-Pinero AY. An Examination of Device Types and Features Used by Adult Electronic Nicotine Delivery System (ENDS) Users in the PATH Study, 2015-2016. Int J Environ Res Public Health. 2019 Jul 2;16(13):2329. doi: 10.3390/ijerph16132329. PMID: 31269633.

Parecer USP - OS 03/2022 - GGTAB (Dados Epidemiológicos) (2782292) SEI 25351.911221/2019-74 / pg. 4259

46. Merianos AL, Jandarov RA, Klein JD, Mahabee-Gittens EM. Characteristics of Daily E-Cigarette Use and Acquisition Means Among a National Sample of Adolescents. Am J Health Promot. 2019 Nov;33(8):1115-1122. doi: 10.1177/0890117119854051. Epub 2019 Jun 3. PMID: 31159556.

47. Villarroel MA, Cha AE, Vahratian A. Electronic Cigarette Use Among U.S. Adults, 2018. NCHS Data Brief. 2020 Apr;(365):1-8. PMID: 32487293.

48. Kapan A, Stefanac S, Sandner I, Haider S, Grabovac I, Dorner TE. Use of Electronic Cigarettes in European Populations: A Narrative Review. Int J Environ Res Public Health. 2020 Mar 17;17(6):1971. doi: 10.3390/ijerph17061971. PMID: 32192139.

49. Aljandaleh H, Bolze C, El-Khoury Lesueur F, Melchior M, Mary-Krause M. Factors Associated with Electronic Cigarette Use among Young Adults: The French "Trajectoires EpidéMiologiques en POpulation" (TEMPO) Cohort Study. Subst Use Misuse. 2020;55(6):964-972. doi: 10.1080/10826084.2020.1717534. Epub 2020 Jan 30. PMID: 31997695.

50. Weinberger AH, Zhu J, Barrington-Trimis JL, Wyka K, Goodwin RD. Cigarette Use, E-Cigarette Use, and Dual Product Use Are Higher Among Adults with Serious Psychological Distress in the United States: 2014-2017. Nicotine Tob Res. 2020 Oct 8;22(10):1875-1882. doi: 10.1093/ntr/ntaa061. PMID: 32285121.

51. Xie L, Rao DR, Harrell MB, Vidot DC, Gelfand A, Sterling K, Messiah SE. Ethnic disparities in the e-cigarette use epidemic and childhood asthma in the US. Pediatr Pulmonol. 2020 Jul 27. doi: 10.1002/ppul.24971. Epub ahead of print. PMID: 32720458.

52. Zhu J, Li J, Xu G, Yu J, Wang Q, He Y. School-type differences in e-cigarette use and its correlates among Chinese adolescents. Tob Induc Dis. 2020 Mar 19; 18:17. doi: 10.18332/tid/118721. PMID: 32256281.

Parecer USP - OS 03/2022 - GGTAB (Dados Epidemiológicos) (2782292) SEI 25351.911221/2019-74 / pg. 4260

53. Soteriades S, Barbouni A, Rachiotis G, Grevenitou P, Mouchtouri V, Pinaka O, et al. Prevalence of Electronic Cigarette Use and its Determinants among 13-to-15-Year-Old Students in Greece: Results from the 2013 Global Youth Tobacco Survey (GYTS). Int J Environ Res Public Health. 2020 Mar 4;17(5):1671. doi: 10.3390/ijerph17051671. PMID: 32143414.

54. Reile R, Pärna K. E-Cigarette Use by Smoking Status in Estonia, 2012-2018. Int J Environ Res Public Health. 2020 Jan 14;17(2):519. doi: 10.3390/ijerph17020519. PMID: 31947610.

55. Dai H, Leventhal AM. Prevalence of e-Cigarette Use Among Adults in the United States, 2014-2018. JAMA. 2019 Sep 16;322(18):1824–7. doi: 10.1001/jama.2019.15331. Epub ahead of print. PMID: 31524940.

56. Liu B, Xu G, Rong S, Santillan DA, Santillan MK, Snetselaar LG, Bao W. National Estimates of e-Cigarette Use Among Pregnant and Nonpregnant Women of Reproductive Age in the United States, 2014-2017. JAMA Pediatr. 2019 Jun 1;173(6):600-602. doi: 10.1001/jamapediatrics.2019.0658. PMID: 31034001.

57. Galimov A, El Shahawy O, Unger JB, Masagutov R, Sussman S. Hookah Use among Russian adolescents: Prevalence and correlates. Addict Behav. 2019 Mar; 90:258-264. doi: 10.1016/j.addbeh.2018.11.018. Epub 2018 Nov 16. PMID: 30471554.

58. Strong DR, Leas E, Noble M, White M, Frissell KC, Glasser A, et al. Predictive validity of the adult tobacco dependence index: Findings from waves 1 and 2 of the Population Assessment of Tobacco and Health (PATH) study. Drug Alcohol Depend 2020 Sep 1; 214:108134. doi: 10.1016/j.drugalcdep.2020.108134. Epub 2020 Jun 30. PMID: 32629146.

59. Stanton CA, Sharma E, Seaman EL, Kasza KA, Edwards KC, Halenar MJ, et al. Initiation of any tobacco and five tobacco products across 3 years among youth, young adults and adults in the USA: findings from the PATH Study Waves

Parecer USP - OS 03/2022 - GGTAB (Dados Epidemiológicos) (2782292) SEI 25351.911221/2019-74 / pg. 4261

1-3 (2013-2016). Tob Control. 2020 May;29(Suppl 3): s178-s190. doi: 10.1136/tobaccocontrol-2019-055573. PMID: 32321852.

60. 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.

61. Walker N, Parag V, Wong SF, Youdan B, Broughton B, Bullen C, et al. Use of e-cigarettes and smoked tobacco in youth aged 14-15 years in New Zealand: findings from repeated cross-sectional studies (2014-19). Lancet Public Health. 2020 Apr;5(4): e204-e212. doi: 10.1016/S2468-2667(19)30241-5. Epub 2020 Jan 22. PMID: 31981489.

62. Wang M, Hu RY, Pan J, Wang H, Yu M, Xie KX, Gong WW. Awareness, current use of electronic cigarettes and associated smoking factors in Zhejiang Chinese adolescents. PLoS One. 2019 Oct 21;14(10): e0224033. doi: 10.1371/journal.pone.0224033. PMID: 31634360.

63. Esmaeil A, Alshammasi A, Almutairi W, Alnajem A, Alroumi D, Ali M, et al. Patterns of electronic cigarette, conventional cigarette, and hookah use and related passive exposure among adolescents in Kuwait: A cross-sectional study. Tob Induc Dis. 2020 Jul 7; 18:59. doi: 10.18332/tid/123499. PMID: 32765199.

64. Stanton CA, Sharma E, Edwards KC, Halenar MJ, Taylor KA, Kasza KA, et al. Longitudinal transitions of exclusive and polytobacco electronic nicotine delivery systems (ENDS) use among youth, young adults and adults in the USA: findings from the PATH Study Waves 1-3 (2013-2016). Tob Control. 2020 May;29(Suppl 3): s147-s154. doi: 10.1136/tobaccocontrol-2019-055574. PMID: 32321848.

65. Taylor KA, Sharma E, Edwards KC, Halenar MJ, Kissin W, Kasza KA, et al. Longitudinal pathways of exclusive and polytobacco cigarette use among youth, young adults and adults in the USA: findings from the PATH Study Waves 1-3

Parecer USP - OS 03/2022 - GGTAB (Dados Epidemiológicos) (2782292) SEI 25351.911221/2019-74 / pg. 4262

(2013-2016). Tob Control. 2020 May;29(Suppl 3): s139-s146. doi: 10.1136/tobaccocontrol-2020-055630. PMID: 32321847.

66. Hammond D, Wackowski OA, Reid JL, O'Connor RJ. Use of JUUL E-cigarettes Among Youth in the United States. Nicotine Tob Res. 2020 Apr 21;22(5):827-832. doi: 10.1093/ntr/nty237. PMID: 30371838.

67. Huang J, Duan Z, Wang Y, Redmon PB, Eriksen MP. Use of Electronic Nicotine Delivery Systems (ENDS) in China: Evidence from Citywide Representative Surveys from Five Chinese Cities in 2018. Int J Environ Res Public Health. 2020 Apr 8;17(7):2541. doi: 10.3390/ijerph17072541. PMID: 32276336.

68. Zuckermann AME, Williams GC, Battista K, Jiang Y, de Groh M, Leatherdale ST. Prevalence and correlates of youth poly-substance use in the COMPASS study. Addict Behav. 2020 Aug; 107:106400. doi: 10.1016/j.addbeh.2020.106400. Epub 2020 Mar 18. PMID: 32222564.

69. Gilbert PA, Kava CM, Afifi R. High school students rarely use e-cigarettes alone: A socio-demographic analysis of poly-substance use among adolescents in the USA. Nicotine Tob Res. 2020 Feb 13: ntaa037. doi: 10.1093/ntr/ntaa037. Epub ahead of print. PMID: 32052052.

70. Phyo Y, Kumar AMV, Kyaw KWY, Kaung KK, Nwe ML, Thida, Tharaphi. Prevalence of e-cigarette use among tobacco smokers in six states and regions of Myanmar. Addict Behav Rep. 2020 Jan 17; 11:100248. doi: 10.1016/j.abrep.2020.100248. PMID: 32467837.

71. Okawa S, Tabuchi T, Miyashiro I. Who Uses E-cigarettes and Why? E-cigarette Use among Older Adolescents and Young Adults in Japan: JASTIS Study. J Psychoactive Drugs. 2020 Jan-Mar;52(1):37-45. doi: 10.1080/02791072.2019.1708999. Epub 2019 Dec 31. PMID: 31888424.

Parecer USP - OS 03/2022 - GGTAB (Dados Epidemiológicos) (2782292) SEI 25351.911221/2019-74 / pg. 4263

72. Harlow AF, Stokes A, Brooks DR. Socioeconomic and Racial/Ethnic Differences in E-Cigarette Uptake Among Cigarette Smokers: Longitudinal Analysis of the Population Assessment of Tobacco and Health (PATH) Study. Nicotine Tob Res. 2019 Sep 19;21(10):1385-1393. doi: 10.1093/ntr/nty141. PMID: 29986109.

73. Oakly A, Edwards R, Martin G. Prevalence of e-cigarette use from a nationally representative sample in New Zealand. Addict Behav. 2019 Nov; 98:106024. doi: 10.1016/j.addbeh.2019.06.013. Epub 2019 Jun 13. PMID: 31233951.

74. Chan G, Morphett K, Gartner C, Leung J, Yong HH, Hall W, et al. Predicting vaping uptake, vaping frequency and ongoing vaping among daily smokers using longitudinal data from the International Tobacco Control (ITC) Four Country Surveys. Addiction. 2019 Oct;114 Suppl 1:61-70. doi: 10.1111/add.14537. Epub 2019 Jan 21. PMID: 30575153.

75. Yoong SL, Stockings E, Chai LK, Tzelepis F, Wiggers J, Oldmeadow C, et al. Prevalence of electronic nicotine delivery systems (ENDS) use among youth globally: a systematic review and meta-analysis of country level data. Aust N Z J Public Health. 2018 Jun;42(3):303-308. doi: 10.1111/1753-6405.12777. Epub 2018 Mar 12. PMID: 29528527.

76. 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.

77. Oliveira WJC, Zobiole AF, Lima CB, Zurita RM, Flores PEM, Rodrigues LGV, et al. Electronic cigarette awareness and use among students at the Federal University of Mato Grosso, Brazil / Conhecimento e uso do cigarro eletrônico entre estudantes da Universidade Federal de Mato Grosso. J. bras. pneumol 2018; 44(5): 367-369.

78. Gravely S, Fong GT, Cummings KM, Yan M, Quah AC, Borland R, et al. Awareness, trial, and current use of electronic cigarettes in 10 countries: Findings

Parecer USP - OS 03/2022 - GGTAB (Dados Epidemiológicos) (2782292) SEI 25351.911221/2019-74 / pg. 4264

from the ITC project. Int J Environ Res Public Health. 2014 Nov 13;11(11):11691-704. doi: 10.3390/ijerph111111691. Erratum in: Int J Environ Res Public Health. 2015 May;12(5):4631-7. PMID: 25421063.

79. Gravely S, Driezen P, Ouimet J, Quah ACK, Cummings KM, Thompson ME, et al. Prevalence of awareness, ever-use and current use of nicotine vaping products (NVPs) among adult current smokers and ex-smokers in 14 countries with differing regulations on sales and marketing of NVPs: cross-sectional findings from the ITC Project. Addiction. 2019 Jun;114(6):1060-1073. doi: 10.1111/add.14558. Epub 2019 Feb 20. PMID: 30681215.

80. Cavalcante TM, Szklo AS, Perez CA, Thrasher JF, Szklo M, Ouimet J, et al . Conhecimento e uso de cigarros eletrônicos e percepção de risco no Brasil: resultados de um país com requisitos regulatórios rígidos. Cad Saúde Pública 2017; 33 (Suppl 3): e00074416.

81. Bertoni N, Szklo A, Boni R, Coutinho C, Vasconcellos M, Nascimento Silva P, et al. Electronic cigarettes and narghile users in Brazil: Do they differ from cigarettes smokers? Addict Behav. 2019 Nov;98:106007. doi: 10.1016/j.addbeh.2019.05.031. Epub 2019 May 29. PMID: 31247536.

82. Leventhal A, Dai H, Barrington-Trimis J, Sussman S. 'Ice' flavoured e-cigarette use among young adults. Tob Control. 2023 Jan;32(1):114-117. doi: 10.1136/tobaccocontrol-2020-056416. Epub 2021 Jun 14. PMID: 34127549; PMCID: PMC8669039.

83. Christian WJ, Valvi NR, Walker CJ. Examining Adult E-cigarette Use in Kentucky and Its Appalachian Region Using the Behavioral Risk Factor Surveillance System, 2016-2017. Public Health Rep. 2022 Sep-Oct;137(5):878-887. doi: 10.1177/00333549211029972. Epub 2021 Jul 16. PMID: 34270384; PMCID: PMC9379832.

84. Lin C, Gaiha SM, Halpern-Felsher B. Nicotine Dependence from Different E-Cigarette Devices and Combustible Cigarettes among US Adolescent and Young

Parecer USP - OS 03/2022 - GGTAB (Dados Epidemiológicos) (2782292) SEI 25351.911221/2019-74 / pg. 4265

Adult Users. Int J Environ Res Public Health. 2022 May 11;19(10):5846. doi: 10.3390/ijerph19105846. PMID: 35627381; PMCID: PMC9140375.

85. East KA, Reid JL, Burkhalter R, Kock L, Hyland A, Fong GT, et al. Evaluating the Outcomes of the Menthol Cigarette Ban in England by Comparing Menthol Cigarette Smoking Among Youth in England, Canada, and the US, 2018-2020. JAMA Netw Open. 2022 May 2;5(5):e2210029. doi: 10.1001/jamanetworkopen.2022.10029. PMID: 35503218; PMCID: PMC9066289.

86. 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.

87. Leatherdale ST, Bélanger RE, Gansaonré RJ, Cole AG, Haddad S. Youth vaping during the early stages of the COVID-19 pandemic period: adjusted annual changes in vaping between the pre-COVID and initial COVID-lockdown waves of the COMPASS study. Nicotine Tob Res. 2022 Apr 2:ntac083. doi: 10.1093/ntr/ntac083. Epub ahead of print. PMID: 35366319; PMCID: PMC8992345.

88. Driezen P, Nordin ASA, Hairi FM, Yee A, Tajuddin NAA, Hasan SI, et al. E-cigarette prevalence among Malaysian adults and types and flavors of e-cigarette products used by cigarette smokers who vape: Findings from the 2020 ITC Malaysia Survey. Tob Induc Dis. 2022 Mar 31;20:32. doi: 10.18332/tid/146363. PMID: 35431719; PMCID: PMC8969646.

89. Usidame B, Hirschtick JL, Mattingly DT, Patel A, Patrick ME, Fleischer NL. Sociodemographic Patterns of Exclusive and Dual Combustible Tobacco and E-Cigarette Use among US Adolescents-A Nationally Representative Study (2017-2020). Int J Environ Res Public Health. 2022 Mar 3;19(5):2965. doi: 10.3390/ijerph19052965. PMID: 35270656; PMCID: PMC8910207.

Parecer USP - OS 03/2022 - GGTAB (Dados Epidemiológicos) (2782292) SEI 25351.911221/2019-74 / pg. 4266

90. Gaiha SM, Rao P, Halpern-Felsher B. Sociodemographic Factors Associated with Adolescents' and Young Adults' Susceptibility, Use, and Intended Future Use of Different E-Cigarette Devices. Int J Environ Res Public Health. 2022 Feb 9;19(4):1941. doi: 10.3390/ijerph19041941. PMID: 35206132; PMCID: PMC8872322.

91. Šljivo A, Ćetković A, Hašimbegović-Spahić D, Mlačo N, Mujičić E, Selimović A. Patterns of cigarette, hookah and other tobacco product consumption habits among undergraduate students of the University of Sarajevo before the COVID-19 outbreak in Bosnia and Hercegovina, a cross-sectional study. Ann Ig. 2022 Jan-Feb;34(1):45-53. doi: 10.7416/ai.2021.2469. PMID: 34698761.

92. Bertoni N, Cavalcante TM, Souza MC, Szklo AS. Prevalence of electronic nicotine delivery systems and waterpipe use in Brazil: where are we going? Rev Bras Epidemiol. 2021 Dec 10;24(suppl 2):e210007. English, Portuguese. doi: 10.1590/1980-549720210007.supl.2. PMID: 34910061.

93. Sun T, Lim CCW, Stjepanović D, Leung J, Connor JP, Gartner C, et al. Has increased youth e-cigarette use in the USA, between 2014 and 2020, changed conventional smoking behaviors, future intentions to smoke and perceived smoking harms? Addict Behav. 2021 Dec; 123: 107073. doi: 10.1016/j.addbeh.2021.107073. Epub 2021 Jul 30. PMID: 34364109.

94. Cox S, Brown J, Kock L, Shahab L. Prevalence and characteristics of ever regular use of non-combustible nicotine for 1 year or more: a population survey in England. Harm Reduct J. 2021 Nov 17;18(1):114. doi: 10.1186/s12954-021-00562-9. PMID: 34789264; PMCID: PMC8596367.

95. Mantey DS, Case KR, Omega-Njemnobi O, Springer AE, Kelder SH. Use frequency and symptoms of nicotine dependence among adolescent E-cigarette users: Comparison of JUUL and Non-JUUL users. Drug Alcohol Depend. 2021 Nov 1; 228: 109078. doi: 10.1016/j.drugalcdep.2021.109078. Epub 2021 Sep 24. PMID: 34614433; PMCID: PMC8595823.

Parecer USP - OS 03/2022 - GGTAB (Dados Epidemiológicos) (2782292) SEI 25351.911221/2019-74 / pg. 4267

96. Jerzyński T, Stimson GV, Shapiro H, Król G. Estimation of the global number of e-cigarette users in 2020. Harm Reduct J. 2021 Oct 23;18(1):109. doi: 10.1186/s12954-021-00556-7. PMID: 34688284; PMCID: PMC8541798.

97. Erinoso O, Oyapero A, Amure M, Osoba M, Osibogun O, Wright K, et al. Electronic cigarette use among adolescents and young adults in Nigeria: Prevalence, associated factors and patterns of use. PLoS One. 2021 Oct 22;16(10):e0258850. doi: 10.1371/journal.pone.0258850. PMID: 34679087; PMCID: PMC8535460.

98. Jackson SE, Beard E, Brown J. Smokers' Use of E-Cigarettes in Situations Where Smoking Is not Permitted in England: Quarterly Trends 2011-2020 and Associations With Sociodemographic and Smoking Characteristics. Nicotine Tob Res. 2021 Oct 7;23(11):1831-1838. doi: 10.1093/ntr/ntab119. PMID: 34089607; PMCID: PMC8496468.

99. Jankowski M, Gujski M, Pinkas J, Opoczyńska-Świeżewska D, Krzych-Fałta E, Lusawa A, et al. The prevalence of cigarette smoking, e-cigarette use and heated tobacco use among police employees in Poland: a 2020 cross-sectional survey. Int J Occup Med Environ Health. 2021 Sep 3;34(5):629-645. doi: 10.13075/ijomeh.1896.01805. Epub 2021 Apr 16. PMID: 33882052.

100. Alshanberi AM, Baljoon T, Bokhari A, Alarif S, Madani A, Hafiz H, et al. The prevalence of E-cigarette uses among medical students at Umm Al-Qura University; a cross-sectional study 2020. J Family Med Prim Care. 2021 Sep;10(9):3429-3435. doi: 10.4103/jfmpc.jfmpc_1496_20. Epub 2021 Sep 30. PMID: 34760769; PMCID: PMC8565129.

101. Li L, Borland R, Cummings KM, Gravely S, Quah ACK, Fong GT, et al. Patterns of Non-Cigarette Tobacco and Nicotine Use Among Current Cigarette Smokers and Recent Quitters: Findings From the 2020 ITC Four Country Smoking and Vaping Survey. Nicotine Tob Res. 2021 Aug 18;23(9):1611-1616. doi: 10.1093/ntr/ntab040. PMID: 33693833; PMCID: PMC8562420.

Parecer USP - OS 03/2022 - GGTAB (Dados Epidemiológicos) (2782292) SEI 25351.911221/2019-74 / pg. 4268

102. Ali FRM, Diaz MC, Vallone D, Tynan MA, Cordova J, Seaman EL, et al. E-cigarette Unit Sales, by Product and Flavor Type - United States, 2014-2020. MMWR Morb Mortal Wkly Rep. 2020 Sep 18;69(37):1313-1318. doi: 10.15585/mmwr.mm6937e2. PMID: 32941416; PMCID: PMC7498168.

103. Wang TW, Neff LJ, Park-Lee E, Ren C, Cullen KA, King BA. E-cigarette Use Among Middle and High School Students - United States, 2020. MMWR Morb Mortal Wkly Rep. 2020 Sep 18;69(37):1310-1312. doi: 10.15585/mmwr.mm6937e1. PMID: 32941408; PMCID: PMC7498174.

Parecer USP - OS 03/2022 - GGTAB (Dados Epidemiológicos) (2782292) SEI 25351.911221/2019-74 / pg. 4269

Dispositivos Eletrônicos para Fumar - Cessação

OS 04/2022 GGTAB (Parte 1) ATUALIZAÇÃO OS 007/2020

Wanderley Bernardo
INOVA – HC – FMUSP

ÍNDICE

TÓPICO	PÁGINA
INTRODUÇÃO	02 a 06
OBJETIVO	07
MÉTODO	08 a 11
RESULTADOS	11
RESULTADOS POR QUESTÃO PROBLEMA	12
QUESTÃO 1	12 a 70
QUESTÃO 2	70 a 80
QUESTÃO 3	81 a 95
QUESTÃO 4	95 a 108
QUESTÃO 5	108 a 120
QUESTÃO 6	120 a 157
SÍNTESE DA EVIDÊNCIA	157 a 161
REFERÊNCIAS	161 a 173

Parecer USP - OS 04/2022 - PARTE I GGTAB (Cessação) (2782301) SEI 25351.911221/2019-74 / pg. 4271

INTRODUÇÃO

Existem cinco estágios para o processo de início do tabagismo e tabagismo diário estabelecido: 1) não suscetível ao tabagismo; 2) suscetível ou em preparação para fumar; 3) iniciação ou experimentação (experimentação do primeiro cigarro); 4) tornar-se fumante ou tabagismo irregular; e 5) tabagismo estabelecido ou regular (por exemplo, fumar todos os dias ou quase todos os dias). Mais pesquisas são necessárias sobre a história natural do uso de cigarros eletrônicos; no entanto, os motivos mais comumente citados para o uso de cigarros eletrônicos entre os jovens (e adultos jovens) foram curiosidade, sabor e baixo dano percebido em relação aos produtos de tabaco regulares [(1)].

Embora crianças com apenas 10 anos de idade possam ser suscetíveis ao fumo, pode levar até 2 anos para progredir da experimentação precoce para o vício. Embora este seja o caminho para a maioria dos adolescentes fumantes, algumas crianças e adolescentes progridem rapidamente para a nicotina dependência, ressaltando a necessidade de prevenir o consumo inicial de fumo. De todos os alunos do ensino médio que fumam, 45,5% tentaram parar de fumar no ano passado. No entanto, a maioria fracassará e 75% continuarão a fumar até a idade adulta. De fato, dos adolescentes de 15 a 18 anos que fumam diariamente, apenas 12% eram ex-fumantes com idades entre 22 e 25 anos. Há evidências de que adolescentes usuários de cigarros eletrônicos também sofrem dependência de nicotina e que o uso de cigarros eletrônicos aumenta o risco de alguma vez usar cigarros de tabaco combustível entre jovens e adultos jovens[(1)].

Embora os resultados de saúde mais graves associados ao uso de tabaco por adolescentes geralmente apareçam durante a idade adulta, existem efeitos adversos imediatos à saúde efeitos entre crianças e adolescentes fumantes, incluindo aumento dos efeitos respiratórios negativos, como comprometimento do crescimento pulmonar, início precoce do declínio da função pulmonar, sintomas respiratórios e relacionados à asma (por exemplo, tosse e respiração ofegante) e aterosclerose aórtica abdominal precoce. Preocupações relacionadas o uso de cigarros eletrônicos por adolescentes e adultos jovens inclui dependência de nicotina, danos ao cérebro em desenvolvimento,

Parecer USP - OS 04/2022 - PARTE I GGTAB (Cessação) (2782301) SEI 25351.911221/2019-74 / pg. 4272

progressão para uso de tabaco combustível, toxicidade da nicotina, inalação de toxinas ou carcinógenos e explosões e incêndios causados pelo dispositivo. O uso de cigarros eletrônicos pode também causam danos graves, como lesões pulmonares e morte, dependendo das substâncias que compõem o E-fluido[1].

A Convenção da OMS para o Controle do Tabaco (OMS FCTC) é o primeiro tratado negociado sob os auspícios da Organização Mundial da Saúde. O WHO FCTC é um tratado baseado em evidências que reafirma o direito de todas as pessoas ao mais alto padrão de saúde. A OMS FCTC representa uma mudança de paradigma no desenvolvimento de uma estratégia regulatória para abordar substâncias viciantes; em contraste com os tratados de controle de drogas anteriores, a OMS FCTC afirma que importância das estratégias de redução da demanda, bem como questões de abastecimento [1].

A OMS FCTC foi desenvolvida em resposta à globalização da epidemia do tabaco. A propagação da epidemia do tabaco é facilitada por uma variedade de fatores complexos com efeitos transfronteiriços, incluindo a liberalização do comércio e o investimento estrangeiro direto. Outros fatores tais como marketing global, publicidade, promoção e patrocínio transnacional do tabaco e o movimento internacional de contrabando e cigarros falsificados também contribuíram para o aumento explosivo do uso do tabaco [1].

As principais disposições de redução da demanda propostas pela OMS são [1]:
1. Preço e medidas fiscais para reduzir a demanda por tabaco, e
2. Medidas não relacionadas a preços para reduzir a demanda por tabaco, a saber:

- Proteção contra a exposição à fumaça do tabaco;
- Regulamentação do conteúdo dos produtos do tabaco;
- Regulamentação da divulgação de produtos de tabaco;
- Embalagem e rotulagem de produtos de tabaco;
- Educação, comunicação, treinamento e conscientização pública;
- Publicidade, promoção e patrocínio de tabaco; e,

Parecer USP - OS 04/2022 - PARTE I GGTAB (Cessação) (2782301) SEI 25351.911221/2019-74 / pg. 4273

- Medidas de redução da demanda em relação à dependência e cessação do tabaco.

As disposições básicas de redução da oferta proposta pela OMS são [1]:

- Combate ao comércio ilícito de produtos do tabaco;
- Combate às vendas para e por menores; e,
- Fornecimento de suporte para atividades alternativas economicamente viáveis.

Outra característica nova da Convenção é a inclusão de uma disposição que aborda responsabilidade. Mecanismos de cooperação científica e técnica e intercâmbio de informações são estabelecidos [1].

Cigarros eletrônicos ou e-cigarros e outros eletrônicos sistemas de entrega de nicotina (DEFs), sistemas alternativos de liberação de nicotina (ANDS) ou vaporização de produtos de nicotina (VNPs) são dispositivos que aquecem um líquido, comumente propilenoglicol e / ou glicerol (glicerina), para criar um aerossol inalável que pode conter nicotina. O cigarro eletrônico moderno costuma ser creditado a Hon Lik, um farmacêutico chinês que inventou o produto em 2003; o design de Lik foi patenteado internacionalmente em 2007 (Atomização Eletrônica de Cigarro: US 20070267031 A1). E-Cigarros tornou-se comercialmente disponível na Europa e nos EUA por volta de 2006. O uso relatado de cigarros eletrônicos aumentou dramaticamente nos últimos anos, embora o uso global permaneça baixo; países que relatam prevalência de adultos que usam cigarros eletrônicos inclui por exemplo: 0,3% na Indonésia, 1,2% na Itália, 1,9% na Grécia e 5,9% na Polônia. O valor das vendas globais de E-cigarros foi estimado em US $3,5 bilhões em 2015, com os três maiores mercados sendo os EUA, a Rússia e a Alemanha (representando coletivamente 60% das vendas globais). Os cigarros eletrônicos têm sido comercializados por fabricantes como produtos alternativos ao tabaco combustível o qual pode ser usado quando os cigarros não são permitidos, ou em vez de cigarros [2].

Vários pesquisadores globais de controle do tabaco afirmaram que os E-cigarros são menos prejudiciais do que tabaco queimado; no entanto, o impacto dos

Parecer USP - OS 04/2022 - PARTE I GGTAB (Cessação) (2782301) SEI 25351.911221/2019-74 / pg. 4274