de abrangência nacional relatada acima. O estudo relata ainda que as maiores chances de uso de HTP foi observada em adultos fumantes (OR 2,19), usuários de cigarros eletrônicos (2,70) e outros produtos de tabaco (1,69). Pesquisadores mencionam a recente aprovação do produto iQOS, pelo FDA, e que o uso poderá aumentar, em função disso.[cclxiii]

No período de 2019 a 2020, pesquisadores avaliaram a experimentação de produto de tabaco aquecido nos EUA, entre usuários que já tinham ouvido sobre tais produtos (E/H) e o uso atual entre aqueles usuários que experimentaram os HTP (C/E). Tais resultados foram comparados com avaliações semelhantes realizadas em 2012, com cigarros eletrônicos. O estudo demonstrou que os percentuais foram semelhantes tanto para E/H (HTP - 6,8%/e-cig - 10,7%) quanto para C/E (HTP - 18,2%/e-cig - 17,8%). Apesar do uso de HTP ser baixo em 2020 (0,10% da população faz uso atual), os pesquisadores sugerem que o uso de produtos de tabaco aquecido nos EUA pode vir a ser similar ao observado com os cigarros eletrônicos, caso os HTP sejam comercializados de forma mais agressiva.[cclxiv]

l) Filipinas

De acordo com a pesquisa GATS 2015[134], o uso corrente de cigarros eletrônicos por adultos foi de 0,8%, sendo que 2,8% já havia utilizado em algum momento. A pesquisa GYTS 2015[135], realizada com jovens de 13 a 15 anos, demonstrou que 11,7% dos jovens já usaram ou experimentaram cigarros eletrônicos.

m) Geórgia

As pesquisas GYTS realizadas na Georgia, demonstraram um aumento de 131% no uso corrente de cigarros eletrônicos por jovens, no período de 2014 (5,7%)[136] a 2017 (13,2%).[137]

n) Grécia

Os dados de prevalência de uso de cigarros eletrônicos por jovens foram medidos pela pesquisa GYTS 2013[138], que demonstrou um percentual de 2,8% de uso corrente. Já entre adultos, a pesquisa GATS 2013[139] indicou um percentual menor, da ordem de 1,9% de adultos que fazem uso corrente destes dispositivos.

o) Hong Kong

Estudo avaliou o uso de produtos de tabaco aquecido (HTP) por jovens fumantes em Hong Kong, e pesquisadores relataram um aumento em sua utilização, de 5,7% em 2017 para 37,9% em 2020. O estudo demonstrou que dentre os usuários de HTP, uma proporção significativa tentou utilizar pelo menos um produto de tabaco ao menos uma vez.[cclxv]

p) Israel

---

[134] GATS 2015 – Filipinas: https://www.who.int/tobacco/surveillance/survey/gats/fact-sheet-2015.pdf, acessado em 24/05/2021.
[135] GYTS 2015 – Filipinas: https://cdn.who.int/media/docs/default-source/ncds/ncd-surveillance/data-reporting/philippines/philippines-gyts-2015-factsheet-(ages-13-15)-final_508tagged.pdf?sfvrsn=8bb2dfe_1&download=true, acessado em 24/05/2021.
[136] GYTS 2014 – Georgia: https://cdn.who.int/media/docs/default-source/ncds/ncd-surveillance/data-reporting/georgia/georgia-gyts-2014-factsheet-(ages-13-15)-final_508tagged.pdf?sfvrsn=1a1c1fd0_1&download=true, acessado em 24/05/2021.
[137] GYTS 2017 – Georgia: https://cdn.who.int/media/docs/default-source/ncds/ncd-surveillance/data-reporting/georgia/georgia-gyts-2017-factsheet-(ages-13-15)-(final)---4.2.018_508tagged.pdf?sfvrsn=187be205_1&download=true, acessado em 24/05/2021.
[138] GYTS 2013 – Grécia: https://extranet.who.int/ncdsmicrodata/index.php/catalog/539, acessado em 24/05/2021.
[139] GATS 2013 – Grécia: https://cdn.who.int/media/docs/default-source/ncds/ncd-surveillance/data-reporting/greece/gats-greece_factsheet_508tagged.pdf?sfvrsn=3b24a61f_1&download=true, acessado em 24/05/2021.

Em Israel, pesquisas recentes demonstraram um aumento de 72% na experimentação de cigarros eletrônicos por adolescentes de 15 a 17 anos, comparando o período de agosto de 2018 a maio de 2019. Portanto, em apenas 9 meses o percentual de jovens que experimentou tais produtos passou de 10,9% para 18,8%. Também foi verificado um acréscimo de 273% no uso de cigarros eletrônicos por jovens de 15 a 17 anos, comparando-se os períodos de maio de 2018 a maio de 2019. O percentual de jovens que utilizou tais produtos no último mês passou de 2,6% em 2018 para 9,7% em 2019.[140]

Outro estudo israelense demonstra que o percentual de experimentação de cigarros eletrônicos entre os mais jovens supera o das pessoas de maior faixa etária. Com relação à experimentação do produto iQOS, esta é maior entre indivíduos de 35 a 64 anos, do que entre os mais jovens. Quando se compara a experimentação do iQOS entre os mais jovens, destaca-se a maior experimentação do produto por jovens adultos de 25 a 29 anos, quando comparada aos grupos abaixo de 25 anos.[cclxvi]

O estudo supracitado demonstra também que a prevalência de experimentação é um indicativo de probabilidade de adoção destes novos produtos e o quanto antes medidas forem tomadas por reguladores, mais sucesso haverá para impedir a difusão do consumo destes produtos.

q) Itália

Em 2014, por meio da pesquisa GYTS[141], a Itália registrou um percentual de 8,4% de estudantes que utilizavam cigarros eletrônicos de forma corrente. Ainda pelo mesmo instrumento de pesquisa, em monitoramento realizado em 2018[142], o número de estudantes que utilizavam cigarros eletrônicos passou para 17,5%, ou seja, um aumento de cerca de 108% na utilização destes produtos em 4 anos.

r) Japão

Pesquisa realizada em 2015 avaliou o conhecimento e uso de cigarros eletrônicos e produtos de tabaco aquecido no Japão. Um total de 8240 pessoas, de 15 a 69 anos, participaram da pesquisa. O estudo mostrou que 48% conheciam os produtos e que 6,6% já haviam utilizado em algum momento, apenas 1,3% usou tais produtos nos últimos 30 dias. O estudo destaca que 72% de pessoas que já utilizaram tais produtos, usam cigarros eletrônicos sem nicotina, que não estão cobertos por nenhuma legislação. Também há o relato de que 3,5% de homens e 1,3% de mulheres que nunca fumaram, já havia utilizado cigarros eletrônicos.[cclxvii]

De acordo com estudo publicado, entre indivíduos de 15 a 69 anos, o uso de iQOS em adultos está crescendo rapidamente, com dados de prevalência de 0,3,% em 2015, 0,6% em 2016 e 3,6% em 2017. O estudo menciona ainda o uso de outros produtos de tabaco aquecido, em 2017: Ploom (1,2%) e glo (0,8%).[cclxviii]

Estudo que analisou dados de 2015 a 2019 da pesquisa *Japan "Societh an Neu Tobacco" Internet Survey* (JASTIS), realizada com participantes de 15 a 69 anos, demonstrou que o uso de HTP no Japão aumentou de 0,2% em 2015 para 11,3% em 2019. Esta prevalência foi maior do que 30% entre fumantes de cigarros convencionais.[cclxix]

Outro estudo publicado em 2019 concluiu pelo aumento substancial do uso de produtos de tabaco aquecido no Japão. Este estudo foi conduzido 3 anos após o início da comercialização destes produtos no país. Os pesquisadores encontraram números bem mais altos de uso durante a vida (14,1%) e uso corrente (8,3%) entre homens, do que entre as mulheres, respectivamente (3,7%) e (1,9%). Fatores como o uso de

[140] GTRF 2019: *Distribution of Smoking in the Last Month by Smoking Products, Teens 15-17, Comparison between 2018 and 2019*. Fonte: Smoking in Israel: Smoking Habits in Teenagers, youth and adults, Jewish Sector, Israel 2019. Smoke Free Israel, Ramat Gan, May 2019.

[141] GYTS 2014 – Itália: https://cdn.who.int/media/docs/default-source/ncds/ncd-surveillance/data-reporting/italy/italy-gyts-2014-factsheet-(ages-13-15)-final_508tagged.pdf?sfvrsn=3bbf50fd_1&download=true, acessado em 24/05/2021.

[142] GYTS 2018 – Italia: https://cdn.who.int/media/docs/default-source/ncds/ncd-surveillance/data-reporting/italy/italy-gyts-2018-factsheet-(ages-13-15)-final_tag508.pdf?sfvrsn=ec49d09_1&download=true, acessado em 24/05/2021.

álcool, idade de 20 a 39 anos, mais de 10 anos de educação (homens), dentre outros, foram associados à alta prevalência de uso de HTP.[cclxx]

Dados mais recentes, relativos a uma população de 15 a 74 anos, apontam que em 2020 a prevalência de uso de produtos de tabaco aquecido no Japão foi de 10,9%, um aumento de aproximadamente 95% desde 2017. Os produtos mais comumente utilizados foram: iQOS (5,7%), Ploom Tech/Ploom Tech+ (5,4%), glo (2,6%), seguidos por Ploom S (1,6%), glo sens (0,8%) e Pulse (0,6%).[cclxxi]

s) Kazakistão

Pesquisa GATS 2014[143] realizada no país, demonstrou que 2,5% dos adultos faziam uso corrente de cigarros eletrônicos e que 11,3% já havia utilizado em algum momento.

Com relação aos jovens, de 13 a 15 anos, a pesquisa GYTS 2014[144] apontou um uso corrente por cerca de 1,6%. Normalmente, o que se tem observado em outros países é um uso maior por jovens do que por adultos.

Pesquisa realizada em 2017 demonstrou um aumento no uso de cigarros eletrônicos por jovens, com o índice de 7% entre meninos e de 2% entre meninas de 15 anos de idade.[145]

t) México

Conforme dados da pesquisa *Encuesta Nacional de Consumo de Drogas, Alcohol y Tabaco, ENCODAT 2016-2017*[cclxxii], entre pessoas de 18 a 65 anos, 5,8% já usaram cigarros eletrônicos alguma vez e 1,2% consomem atualmente. Considerando a faixa etária de 12 a 17 anos, 6,5% já usaram cigarros eletrônicos alguma vez e 1,1% consomem atualmente. Ou seja, o uso em algum momento é mais alto entre jovens quando comparado aos adultos.

Outro destaque da referida pesquisa é o percentual da população que já ouviu falar dos cigarros eletrônicos. Entre a população mais jovem (12 a 17 anos) o percentual foi de 45,3%, maior do que a observada entre a população adulta (18 a 65 anos), que foi de 38%. Tal percentual indica que informações sobre estes produtos chegam mais aos jovens do que aos adultos.

u) Nova Zelândia

Estudo analisou dados da pesquisa *Action for Smokefree 2025 Year-10 survey*, que entrevista anualmente estudante de 14 a 15 anos, no período de 2014 a 2019. Em 2014 a pergunta sobre o uso de cigarros eletrônicos foi adicionada à pesquisa. O percentual de estudantes que já usaram cigarros eletrônicos em 2019 foi de 37,3%, excedendo a proporção daqueles que já usaram cigarros convencionais (19,6%). O uso diário de cigarros eletrônicos foi de 3,1%, contra 2,1% de cigarros convencionais e 0,6% de uso dual. Em 2019, foi encontrado o percentual de 0,8% de uso diário de cigarros eletrônicos por jovens que nunca fumaram.[cclxxiii]

v) Polônia

O GYTS de 2016[cclxxiv] registrou que 23,4% dos jovens de 13 a 15 anos utilizam cigarros eletrônicos. Tal percentual é um dos mais altos entre os países pesquisados. Em estudo publicado em 2016[cclxxv] foi observado que 21,8% dos estudantes de 16 a 18 anos são usuários duais de cigarros eletrônicos e cigarros convencionais, destes, 15,7% dos usuários duais relataram que iniciaram o uso de e-cig antes dos cigarros convencionais e a maior parte dos usuários duais experimentaram os cigarros eletrônicos por curiosidade.

[143] GATS 2014 – Kazaquistão: https://hls.kz/uploads/scientific-facts/eng/gats_kazakhstan_2014_fact_sheet.pdf, acessado em 24/05/2021.
[144] GYTS 2014 – Kazaquistão: https://hls.kz/uploads/scientific-facts/eng/kazakhstan_gyts_2014_factsheet.pdf, acessado em 24/05/2021.
[145] Health Behavior in School-Aged Children (HBSC) Study Kazakhstan 2018. https://drive.google.com/file/d/1dZMsQ17y3zmsCqT6uPcOixqVqngCHJ9g/view.

Estudo avaliou a prevalência de uso de cigarros eletrônicos entre jovens estudantes poloneses, de idade de 11 a 18 anos, em diversos graus escolares, tanto na zona rural, quanto em pequenas grandes cidades. Os resultados mostraram que 26,9% dos jovens faziam uso corrente de cigarros eletrônicos e que 20,5% usam cigarros convencionais. Dos estudantes entrevistados, 14% eram usuários duais de cigarros eletrônicos e convencionais. Os pesquisadores relataram que o uso atual de cigarros eletrônicos foi de 68,7% entre os atuais fumantes de cigarros, enquanto o uso atual de cigarros foi de 54,8% entre os usuários atuais de cigarros eletrônicos. Por fim, os pesquisadores demonstram a queda substancial da prevalência de uso de cigarros convencionais entre meninos e meninas, mas ponderam que o rápido crescimento do uso de cigarros eletrônicos pode reverter tal tendência de queda.[cclxxvi]

w) Reino Unido

O uso de cigarro eletrônico por pessoas que nunca fumaram, na Grã-Bretanha, dobrou entre os anos de 2014 e 2019, conforme dados da *ONS – Opinions and Lifestyle Survey 2019*[cclxxvii]. Ainda segundo a mesma pesquisa, houve aumento da prevalência de uso do cigarro eletrônicos por todas as faixas etárias, destacando o uso por jovens entre 16 a 24 anos, que aumentou 135% entre os anos de 2014 e 2019.

Com relação ao conhecimento e uso de produtos de tabaco aquecido, por adultos, na Grã-Bretanha (Inglaterra, Escócia e País de Gales), foi realizada pesquisa online entre fevereiro e março de 2017, com 12.696 pessoas. Foi observado pelos pesquisadores que aproximadamente 9% das pessoas conheciam os produtos de tabaco aquecido, mas menos de 2% havia experimentado. Os pesquisadores apontam que o produto iQOS encontrava-se disponível inicialmente em Londres (dezembro de 2016) e posteriormente com vendas online e que a empresa publicou estudos que correlacionavam seus produtos a uma redução de risco à saúde. Tais estudos apresentaram conflito de interesses de pesquisadores e patrocinadores.[cclxxviii]

De acordo com o relatório *Vaping in England: na evidence update including mental health 2020*[cclxxix], documento que compila diversas pesquisas e analisa o cenário dos cigarros eletrônicos na Inglaterra, a prevalência de uso atual de e-cig entre jovens de 11-15 na Inglaterra (Tabela 5) passou de 4,0% em 2014 para 5,9% em 2018, um aumento de 47,5%, de acordo com a pesquisa *Smoking, Drinking and Drug use among Young People 2018 England* (SDD).

Ainda conforme o mesmo relatório, a pesquisa AHS-Y, de 2014 a 2019, demonstrou um aumento do uso atual de cigarros eletrônicos por jovens de 11 a 18 anos ao longo de 5 anos na Grã-bretanha. O percentual encontrado por essa pesquisa quase triplicou em 5 anos, passando de 1,7% a 4,8%.

O relatório supracitado também apresenta que a pesquisa *ASH Smokefree GB Youth Surveys, 2014-2019* demonstrou um aumento de 132% no número de jovens que tentaram usar o cigarro eletrônico antes de tentar fumar o primeiro cigarro convencional, de 7,5% em 2014 para 17,8% em 2019. Entre os jovens que tentaram usar cigarros eletrônicos, mas não tentaram usar cigarros convencionais o percentual foi de 18,8% em 2014 para 28,9% em 2019. Tais fatos demonstram a atratividade destes produtos e a experimentação junto à população mais jovem.

A pesquisa *Smoking Toolkit Study (STS)* realiza a coleta de dados de cigarros eletrônicos desde o segundo trimestre de 2011 e tem como alvo a população adulta. Os resultados mostram que do último trimestre de 2013 ao 1º trimestre de 2021 a prevalência de uso de e-cig pela população adulta alterou-se de 5,2 para 6,8%.[cclxxx]

Em julho/2020 a publicação *Adult smoking habits in the UK: 2019* estimou que 3 milhões de adultos utilizam cigarros eletrônicos na Grã-Bretanha e apontou um crescimento significativo do uso de cigarros eletrônicos por esta faixa etária na Grã-Bretanha, passando de 3,7% em 2014 para 5,7% em 2019. O maior percentual de usuários de e-cig, entre adultos, está entre pessoas de 25 a 34 anos (9,2%). Mais da metade dos adultos usuários de cigarros eletrônicos o faz como ferramenta para deixar de fumar. Em 2019 o uso de cigarros eletrônicos foi maior entre fumantes atuais 15,5% e ex fumantes 11,7%. Entre aqueles que nunca fumaram, mas que usaram cigarros eletrônicos, o percentual é de 0,4% (12.000 pessoas).[cclxxxi]

Ao avaliar estes números, é possível perceber que um percentual de usuários permanece fumando cigarros convencionais, mesmo quando utilizam cigarros eletrônicos; que adultos que já haviam deixado de fumar, retomam o uso de nicotina por meio destes dispositivos eletrônicos e que outros ainda iniciam o uso

de cigarros eletrônicos, sem terem histórico de tabagismo. Destaca-se também que mais da metade dos usuários de cigarros eletrônicos tem a intenção de parar de fumar por meio do uso destes produtos, apesar desta estratégia não ser comprovada cientificamente e nem recomendada por órgãos como a OMS e o Surgeon General[cclxxxii], por exemplo.

Em fevereiro/2021 o *Public Health England* (PHE) publicou o relatório *Vaping in Enland: an evidence update including vaping for smoking cessation, February 2021*. Tal documento apresenta dados da evolução da prevalência de uso de cigarros eletrônicos entre crianças, adolescentes e jovens adultos. Conforme dados apresentados pela pesquisa ASH, realizada anualmente de 2015 a 2020, é possível perceber um aumento de 300% no uso corrente de cigarros eletrônicos por crianças e jovens de 11 a 18 anos, passando de 1,2 a 4,8%. Quando se avalia dados da pesquisa ITC-2019, realizada também na Inglaterra, com jovens de 16 a 19 anos, é possível verificar a prevalência de 7,7% de uso corrente destes produtos.[cclxxxiii]

O relatório demonstra também que 28,9% dos jovens de 11 a 18 anos, que nunca experimentaram cigarro convencional, fizeram a experimentação de cigarros eletrônicos. Entre os jovens, a maioria dos que utilizam cigarros eletrônicos são fumantes ou ex-fumantes. Não há um esclarecimento se o uso por ex-fumantes significa que houve o início do uso de cigarros eletrônicos e o abandono dos cigarros convencionais, ou se houve o início do uso de cigarros eletrônicos após os usuários já terem deixado os cigarros convencionais. A prevalência de uso de produtos de tabaco aquecido por jovens de 11 a 18 anos está em 0,5%, já entre adultos, este percentual está estimado em 0,3%. Apesar do valor atual de 0,3% em 2020, o valor observado foi de 0,1% em 2017, 0,4% em 2018 e 0,2% em 2019. Considerando o período de 2017 a 2020, houve um aumento de 200% no uso destes produtos por indivíduos fumantes e ex-fumantes, conforme dados da pesquisa STS.

Quanto à prevalência do uso de cigarros eletrônicos por adultos, o relatório demonstra que houve um acréscimo de quase 7 vezes no número de usuários entre os anos de 2010 (0%) e 2015 (6,9%) e flutuação desde então. Entretanto, os dados da pesquisa STS apontam o valor de 5,3% (2019) e 6,2% (2020), um crescimento de 17% em apenas um ano.

O relatório aponta um aumento da prevalência de uso de cigarro eletrônico entre adultos fumantes de uso corrente, o que indica o uso dual. A pesquisa OPN 2019 (16 anos ou mais) apontava o valor de 15,8% e a pesquisa STS 2020 (18 anos ou mais) mostrou um valor de 20,1%. Apesar de serem pesquisas diferentes, é possível observar o acréscimo, como mencionado no relatório.

Entre adultos, a prevalência de uso de cigarros eletrônicos por ex-fumantes é de 11%.

Conforme relatório do PHE, a proporção de usuários de cigarros eletrônicos por mais de 3 anos apresentou acréscimos crescentes por 3 anos consecutivos (2018 – 23,7%, 2019 – 29,3% e 2020- 39,2%). Ou seja, o uso prolongado de cigarros eletrônicos tem sido mais frequente ao longo dos anos.[cclxxxiv] Ainda segundo este relatório, 11,9% das crianças e jovens ingleses de 11 a 18 anos usam cigarros eletrônicos com a intenção de parar de fumar, já entre a população adulta o percentual é de 29,7%.

x) Romênia

A pesquisa GYTS 2017[cclxxxv], realizada entre jovens de 13 a 15 anos, demonstrou uma prevalência de 8,2% de uso de cigarros eletrônicos e de 3,1% de uso de produtos de tabaco aquecido por esta faixa etária. Com relação à pesquisa GYTS 2013[cclxxxvi], que indicou uma prevalência de 6,7% de uso corrente de cigarros eletrônicos entre jovens, houve um aumento de 22% em 2017.

Com relação ao uso de DEF por adultos, a pesquisa GATS 2018 demonstrou que a prevalência do uso corrente de cigarros eletrônicos foi de 3,4%, sendo que para os produtos de tabaco aquecido (HTP) o percentual de uso corrente foi de 1,3%.[cclxxxvii]

y) Rússia

Em pesquisa GYTS 2015[cclxxxviii], a mais recente neste formato realizada em Moscow, foi registrada uma prevalência de 14,5% de uso corrente de cigarros eletrônicos por jovens de 13 a 15 anos. Esta pesquisa foi realizada em 5 Federações distintas: Moscow, Cheboksary, Khabarovsk, Novosibirsk e Pskov. A prevalência de uso variou de 4,1% em Cheboksary a 14,5% em Moscow.

Com relação ao uso por adultos, a pesquisa GATS 2016[cclxxxix] demonstrou uma prevalência de 5,4% de uso corrente de cigarros eletrônicos por esta faixa etária (15 anos ou mais). Isto equivale a aproximadamente 4,2 milhões de adultos.

De acordo com o documento *WHO report on the global tobacco epidemic 2019: offer help to quit tobacco use* – tabela 11.2, a pesquisa *Romir Pool*[146] demonstrou uma prevalência de 8,0% de uso de cigarros eletrônicos entre adultos de 18 a 60 anos.[ccxc]

z) San Marino

A pesquisa GYTS 2018[ccxci] indicou uma prevalência de 8,9% de uso corrente de cigarros eletrônicos por jovens de 13 a 15 anos. Este valor aumentou em comparação com a pesquisa GYTS 2014[ccxcii], que indicou um percentual de 5,9%. Portanto, em 4 anos, o uso de cigarros eletrônicos por jovens aumentou 50,8%.

aa) Ucrânia

A pesquisa GYTS 2017[ccxciii] demonstrou um percentual de 18,4% de estudantes que utilizam cigarros eletrônicos de forma corrente. A mesma pesquisa, realizada anteriormente em 2011, não questionou este tipo de uso.

Como percebido em diversos países, a prevalência de uso de cigarros eletrônicos por adultos é mais baixa do que entre jovens. A pesquisa GATS 2017[ccxciv] indicou uma prevalência de 1,7% de uso corrente de cigarros eletrônicos por adultos.

bb) União Europeia

A pesquisa *Special Eurobarometer 458*, publicada em maio/2017, avaliou as atitudes dos europeus em relação ao Tabaco e aos Cigarros eletrônicos.[ccxcv] A pesquisa foi realizada nos 28 países da União Europeia e pelo 15% dos entrevistados informaram já terem experimentado os cigarros eletrônicos, acréscimo de 3% com relação aos 12% observados em 2014. Dos entrevistados, 2% informaram que usam os cigarros eletrônicos regularmente.

Em 2020, as Instituições *German Cancer Research Center*, *Unit Cancer Prevention* e *WHO Collaborating Centre for Tobacco Control* divulgaram algumas informações sobre o panorama europeu relativo aos cigarros eletrônicos,[ccxcvi] e aos produtos de tabaco aquecido[ccxcvii] durante a 8th *ECToH European Conference on Tobacco or Health*. Segundo os documentos, a prevalência de uso atual de cigarros eletrônicos foi de 1,8 em 2017. Com relação aos produtos de tabaco aquecido, o documento descreve que os dados de prevalência são escassos.

cc) Uruguai

A pesquisa GATS foi realizada entre 2016-2017, com participantes de 15 anos ou mais. O percentual de uso de cigarros eletrônicos foi de 0,2%.[ccxcviii]

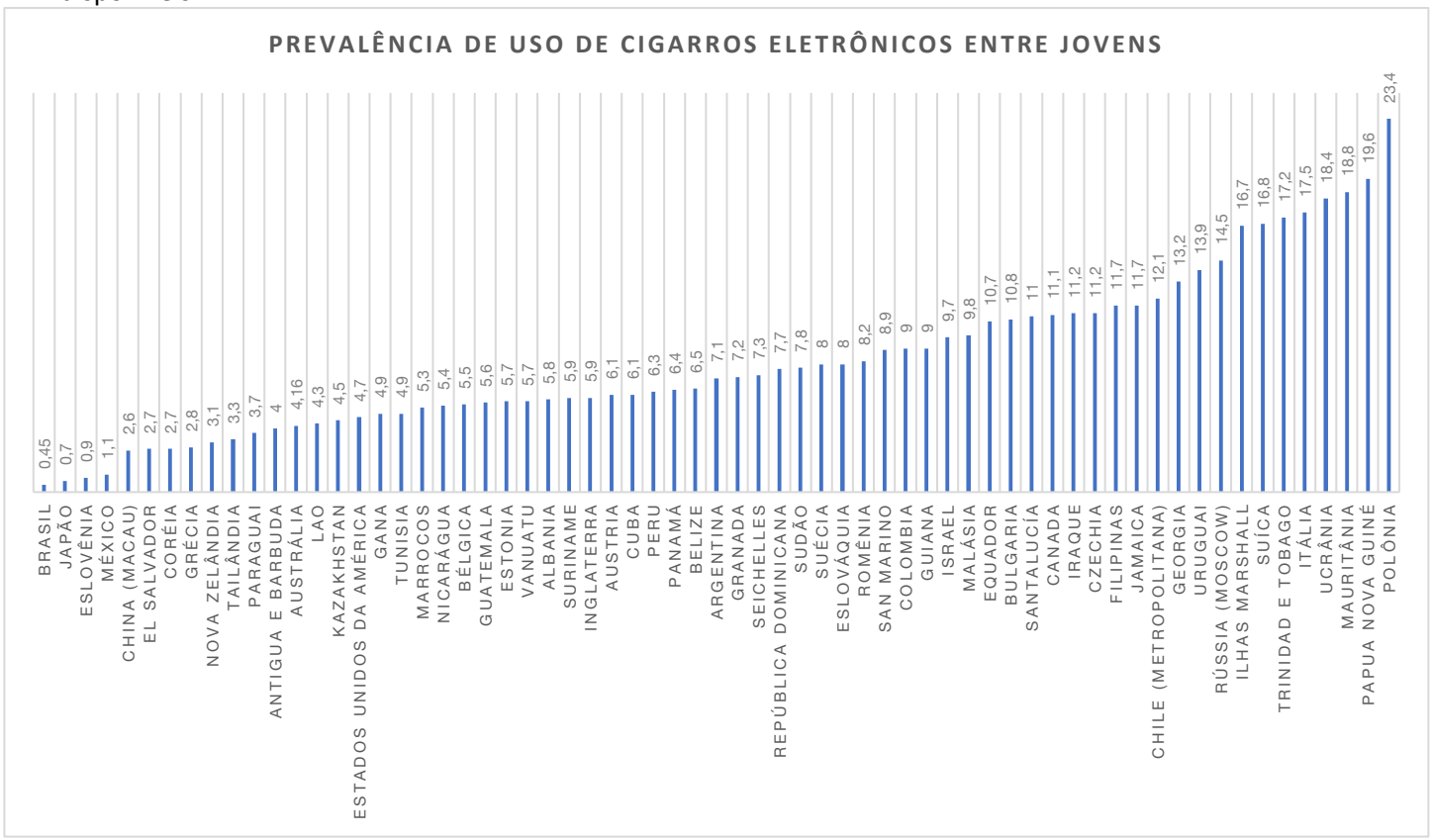
Apesar do valor baixo de prevalência demonstrado na pesquisa supracitada, percebe-se que a GYTS 2019, realizada com adolescentes de 13 a 15 anos, encontrou um percentual de 13,9% de uso de cigarros eletrônicos, sendo que o uso entre meninos foi de 16,8% e de 10,7% entre as meninas.[ccxcix]

[146] Romir: https://romir.ru/eng, acessado em 11/06/2021.

dd) Gráficos prevalência

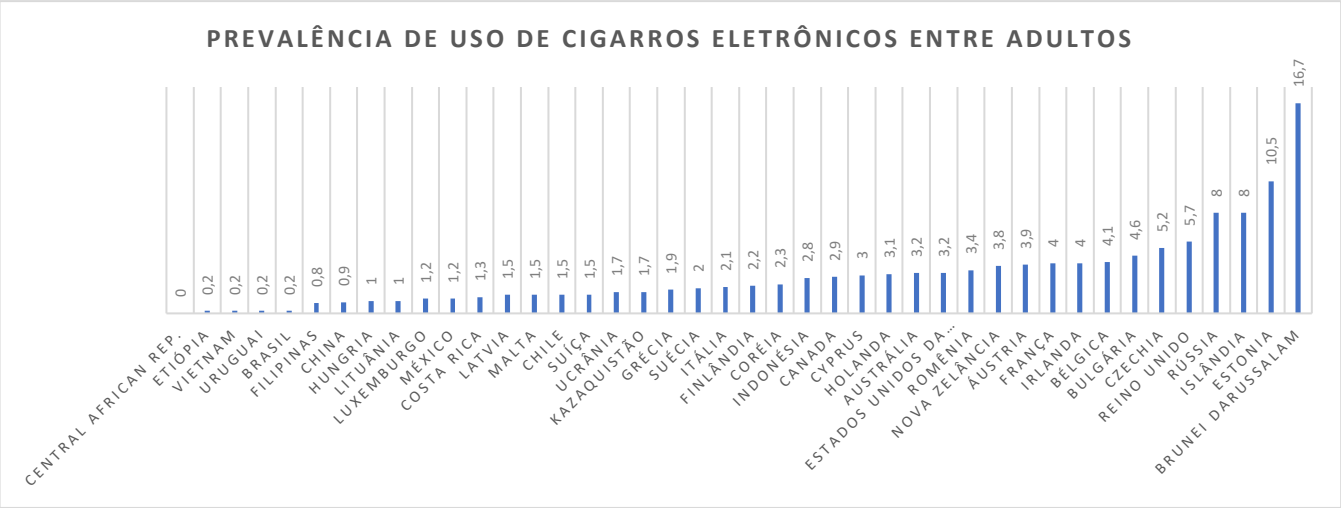
Diante das diversas prevalências relatadas neste AIR, e tendo como objetivo facilitar a visualização dos índices nos países descritos e em outros que possuem dados disponíveis em relação à prevalência de uso de DEF, foram elaborados gráficos utilizando-se como referência as tabelas 11.2 (*Adult tobacco survey smokeless tobacco or e-cigarettes*) e 11.4 (*Youth tobacco surveys smokeless tobacco or-e-cigarettes*) do relatório da OMS - *WHO report on the global tobacco epidemic 2019: offer help to quit tobacco use*.[ccc] Além dos países constantes originalmente nas tabelas, foram inseridos dados daqueles para os quais obtivemos informações sobre prevalência, dentre eles o Brasil. Desta forma, será possível comparar a situação nacional com a dos demais países, a nível mundial.

A maior parte das pesquisas que avaliaram o uso de cigarros eletrônicos por jovens, trata-se da *Global Youth Tobacco Survey* (GYTS), com idade variando entre 13 a 15 anos, entretanto, algumas pesquisas (PNS 2019) realizada no Brasil, cujos participantes possuem idade de 15 anos ou mais. Esta pesquisa foi inserida neste gráfico, pois aproximadamente 70% dos participantes estão na faixa etária de 15 a 24 anos. Para uma maior clareza destas diferenças, além do gráfico, segue a tabela com a identificação de cada pesquisa, assim como o ano em que foi realizada, uma vez que foram utilizadas as pesquisas mais recentes disponíveis.



Fonte: elaborado pela autora a partir de dados da OMS, acrescidos de outras fontes

País	Pesquisa	Ano	Abrangência	Idade	Prevalência de uso de cigarros eletrônicos
Brasil	Pesquisa Nacional de Saúde (PNS)	2019	Nacional	15 - 24 anos	0,45
Japão	National survey on underage smoking and drinking	2017	Nacional	Junior-High	0,7
Eslovênia	Health Behaviour in School-aged Children	2014	Nacional	15-15	0,9
México	Encuesta Nacional de Consumo de Drogas, Alcohol y Tabaco, ENCODAT 2016-2017	2016-2017	Nacional	12-17	1,1
China (Macau)	Global Youth Tobacco Survey	2015	Subnacional	13-15	2,6
El Salvador	Global Youth Tobacco Survey	2015	Nacional	13-15	2,7
Coréia	Korea Youth Risk Behavior Web-based Survey	2018	Nacional	13-18	2,7
Grécia	Global Youth Tobacco Survey	2013	Nacional	13-15	2,8
Nova Zelândia	Action for Smokefree 2025 Year-10 survey	2019	Nacional	14-15	3,1
Tailândia	Global Youth Tobacco Survey	2015	Nacional	13-15	3,3
Paraguai	Global Youth Tobacco Survey	2014	Nacional	13-15	3,7
Antigua e Barbuda	Global Youth Tobacco Survey	2017	Nacional	13-15	4,0
Austrália	Australian Secondary School Students' Use of Tobacco, Alcohol, Over-the-Counter Drugs, and Illicit Substances - ASSAD	2017	Nacional	12-17	4,2
Lao	Global Youth Tobacco Survey	2016	Nacional	13-15	4,3
Kazakhstan	Kazakhstan 2018	2017-2018	Nacional	15	4,5
Estados Unidos da América	National Youth Tobacco Survey	2020	Nacional	middle-school	4,7
Gana	Global Youth Tobacco Survey	2017	Nacional	13-15	4,9
Tunisia	Global Youth Tobacco Survey	2017	Nacional	13-15	4,9
Marrocos	Global Youth Tobacco Survey	2016	Nacional	13-15	5,3
Nicarágua	Global Youth Tobacco Survey	2014	Nacional	13-15	5,4
Bélgica	Belgian Health Interview Survey	2018	Nacional	15-24	5,5
Guatemala	Global Youth Tobacco Survey	2015	Nacional	13-15	5,6
Estonia	Health Behaviour in School-aged Children	2013-14	Nacional	11-15	5,7
Vanuatu	Global Youth Tobacco Survey	2017	Nacional	13-15	5,7
Albania	Global Youth Tobacco Survey	2015	Nacional	13-15	5,8
Inglaterra	Smoking, Drinking and Drug use among Young People 2018 England	2018	Nacional	11-15	5,9
Suriname	Global Youth Tobacco Survey	2016	Nacional	13-15	5,9
Austria	ESPAD	2015	Nacional	15-15	6,1
Cuba	Global Youth Tobacco Survey	2018	Nacional	13-15	6,1
Peru	Global Youth Tobacco Survey	2019	Nacional	13-15	6,3
Panamá	Global Youth Tobacco Survey	2017	Nacional	13-15	6,4
Belize	Global Youth Tobacco Survey	2014	Nacional	13-15	6,5
Argentina	Global Youth Tobacco Survey	2018	Nacional	13-15	7,1
Granada	Global Youth Tobacco Survey	2016	Nacional	13-15	7,2
Seichelles	Global Youth Tobacco Survey	2015	Nacional	13-15	7,3
República Dominicana	Global Youth Tobacco Survey	2016	Nacional	13-15	7,7
Sudão	Global Youth Tobacco Survey	2014	Nacional	13-15	7,8
Eslováquia	Global Youth Tobacco Survey	2016	Nacional	13-15	8,0
Suécia	Alcohol and drug use among students (Skolelevers drogvanor)	2018	Nacional	15-16	8,0
Romênia	Global Youth Tobacco Survey	2017	Nacional	13-15	8,2
San Marino	Global Youth Tobacco Survey	2018	Nacional	13-15	8,9
Colombia	Encuesta Nacional de Tabaquismo en Jóvenes	2017	Nacional	13-15	9,0
Guiana	Global Youth Tobacco Survey	2015	Nacional	13-15	9,0
Israel	Distribution of Smoking in the Last Month by Smoking Products, Teens 15-17, Comparison between 2018 and 2019	2019	Nacional	15-17	9,7
Malásia	National Health and Morbidity Survey - Adolescent Health Survey	2017	Nacional	13-17	9,8
Equador	Global Youth Tobacco Survey	2016	Nacional	13-15	10,7
Bulgaria	Global Youth Tobacco Survey	2015	Nacional	13-15	10,8
SantaLucía	Global Youth Tobacco Survey	2017	Nacional	13-15	11,0
Canada	Canadian Student Tobacco, Alcohol and Drugs Survey	2018-19	Nacional	Grades 7-9	11,1
Czechia	Global Youth Tobacco Survey	2016	Nacional	13-15	11,2
Iraque	Global Youth Tobacco Survey	2014	Nacional	13-15	11,2
Filipinas	Global Youth Tobacco Survey	2015	Nacional	13-15	11,7
Jamaica	Global Youth Tobacco Survey	2017	Nacional	13-15	11,7
Chile (Metropolitana)	Global Youth Tobacco Survey	2016	Subnacional	13-15	12,1
Georgia	Global Youth Tobacco Survey	2017	Nacional	13-15	13,2
Uruguai	Global Youth Tobacco Survey	2019	Nacional	13-15	13,9
Rússia (Moscow)	Global Youth Tobacco Survey	2015	Subnacional	13-15	14,5
Ilhas Marshall	Global Youth Tobacco Survey	2016	Nacional	13-15	16,7
Suíca	Health Behaviour in School-aged Children	2018	Nacional	15-15	16,8
Trinidad e Tobago	Global Youth Tobacco Survey	2017	Nacional	13-15	17,2
Itália	Global Youth Tobacco Survey	2018	Nacional	13-15	17,5
Ucrânia	Global Youth Tobacco Survey	2017	Nacional	13-15	18,4
Mauritânia	Global Youth Tobacco Survey	2018	Nacional	13-15	18,8
Papua Nova Guiné	Global Youth Tobacco Survey	2016	Nacional	13-15	19,6
Polônia	Global Youth Tobacco Survey	2016	Nacional	13-15	23,4



Fonte: elaborado pela autora a partir de dados da OMS, acrescidos de outras fontes

País	Pesquisa	Ano	Abrangência	Idade	Prevalência de uso de cigarros eletrônicos
Central African Rep.	STEPS survey (Bangui)	2010	Subnacional	25-64	0,0
Uruguai	Global Adult Tobacco Survey	2016-17	Nacional	15+	0,2
Vietnam	Global Adult Tobacco Survey	2015	Nacional	15+	0,2
Etiópia	Global Adult Tobacco Survey	2016	Nacional	15+	0,2
Brasil	Pesquisa Nacional de Saúde (PNS)	2019	Nacional	25+	0,2
Filipinas	Global Adult Tobacco Survey	2015	Nacional	15+	0,8
China	Adult Tobacco Survey (GATS) - China	2018	Nacional	15+	0,9
Hungria	Eurobarometer - Attitudes of Europeans towards tobacco and electronic cigarettes	2017	Nacional	15+	1,0
Lituânia	Eurobarometer - Attitudes of Europeans towards tobacco and electronic cigarettes	2017	Nacional	15+	1,0
México	Encuesta Nacional de Consumo de Drogas, Alcohol y Tabaco (ENCODAT)	2016-17	Nacional	18-65	1,2
Luxemburgo	LE TABAGISME AU LUXEMBOURG - Fondation Cancer/TNS ILRES	2017	Nacional	18+	1,2
Costa Rica	Global Adult Tobacco Survey	2015	Nacional	15+	1,3
Chile	Encuesta nacional de Salud	2016-17	Nacional	15+	1,5
Latvia	Addictive substance use among general population	2015	Nacional	15-64	1,5
Malta	Eurobarometer - Attitudes of Europeans towards tobacco and electronic cigarettes	2017	Nacional	15+	1,5
Suíça	Enquête suisse sur la santé	2017	Nacional	15+	1,5
Kazaquistão	Global Adult Tobacco Survey	2014	Nacional	15+	1,7
Ucrânia	Global Adult Tobacco Survey	2017	Nacional	15+	1,7
Grécia	Global Adult Tobacco Survey	2013	Nacional	15+	1,9
Suécia	Nationella folkhälsoenkäten (National Survey on Public Health)	2018	Nacional	16-84	2,0
Itália	Survey by DOXA/ISS	2017	Nacional	15+	2,1
Finlândia	National FinSote Survey	2018	Nacional	20-64	2,2
Coréia	Korea National Health and Nutrition Examination Survey (KNHANES)	2017	Nacional	19+	2,3
Indonésia	Basic Health Research (RISKESDAS)	2018	Nacional	15+	2,8
Canada	Canadian Tobacco, Alcohol and Drugs Survey (CTADS)	2017	Nacional	15+	2,9
Cyprus	Eurobarometer - Attitudes of Europeans towards tobacco and electronic cigarettes	2017	Nacional	15+	3,0
Holanda	Health Survey of Statistics Netherlands (CBS)	2017	Nacional	18+	3,1
Austrália	National Drug Strategy Household Survey	2013	Nacional	14+	3,2
Estados Unidos da América	National Health Interview Survey	2018	Nacional	18+	3,2
Romênia	Global Adult Tobacco Survey	2018	Nacional	15+	3,4
Nova Zelância	New Zealand Health Survey	2017-18	Nacional	15+	3,8
Áustria	Repräsentativerhebung zum Substanzgebrauch (Representative Survey on Substance	2015	Nacional	15+	3,9
França	Eurobarometer - Attitudes of Europeans towards tobacco and electronic cigarettes	2017	Nacional	15+	4,0
Irlanda	Healthy Ireland Survey	2018	Nacional	15+	4,0
Bélgica	Belgian Health Interview Survey	2018	Nacional	15+	4,1
Bulgária	National survey on risk factors for population health in Bulgaria	2014	Nacional	20+	4,6
Czechia	The use of tobacco in the Czech Republic	2017	Nacional	15+	5,2
Reino Unido	Adult smoking habits in the UK: 2019	2019	Nacional	18+	5,7
Islândia	Tóbakskönnun by Gallup	2018	Nacional	18+	8,0
Rússia	Romir poll	2017	Nacional	18-60	8,0
Estonia	Health Behaviour among Estonian Adult Population	2018	Nacional	16-64	10,5
Brunei Darussalam	STEPS Survey	2016	Nacional	18-69	16,7

VI. Descrição das possíveis alternativas para o enfrentamento do problema regulatório

Após a avaliação e consolidação de todas as evidências, obtidas de todas as formas descritas neste relatório, quais sejam: em decorrência da participação social dos atores envolvidos; advindas das revisões sistemáticas da literatura; dos pareceres de Instituições Nacionais e Internacionais; além de outras evidências obtidas por meio de cooperação internacional de Órgãos Governamentais, Organismos Internacionais, sites de fabricantes, dentre outras fontes, foram identificadas pela área técnica da GGTAB, por meio de discussão em Oficinas de trabalho realizadas com a equipe da GEAIR/GGREG, as alternativas regulatórias possíveis, seus impactos e custos.

Impactos de um Cenário de Registro dos DEF

Diante de todas as evidências obtidas e apresentadas neste relatório, a equipe técnica da GGTAB considerou o cenário regulatório no qual os DEF pudessem ser autorizados no Brasil como tecnicamente inviável e potencialmente lesivo 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.

Mesmo 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. Os potenciais impactos deste cenário, e sua inviabilidade, serão discutidos a seguir.

Iniciamos a discussão pelo registro dos produtos propriamente dito. 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. E ainda, até o momento, os próprios fabricantes, que apresentaram dossiês a autoridades internacionais, falharam em provar os riscos imediatos, a médio e longo prazo, específicos de cada um 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. Neste momento é importante destacar os DEF com sistemas abertos, onde os usuários podem customizar o conteúdo dos líquidos ou ervas secas a serem vaporizadas, que podem inclusive se tratar de substâncias ou plantas proibidas, como o THC e a *Cannabis*, respectivamente, além de outras drogas, como descrito neste relatório de AIR.

A permissão de registro dos DEF abre a possibilidade de recebimento de milhares de petições, com distintos equipamentos. 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. Sem contar os modelos de sistema “tanque”, que possibilitam o uso de incalculáveis combinações de e-líquidos. Destaca-se a existência de um universo indeterminado de equipamentos disponíveis no mercado, do mais simples ao mais tecnológico, e verifica-se a ausência de parâmetros que possam indicar um nível mínimo de segurança de uso de tais dispositivos. Ao longo do processo de elaboração deste relatório de AIR não foram encontrados regramentos internacionais para esta avaliação minuciosa, rigorosa e detalhada dos diversos equipamentos existentes e de seus riscos intrínsecos e em combinação com as substâncias contidas nos refis.

Ainda com relação aos riscos inerentes aos DEF, destaca-se a 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 neste relatório, 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.

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 diversas ações judiciais movidas pela Indústria do Tabaco contra tal normativa. Portanto, mesmo que a Anvisa publicasse uma revisão da RDC que trata de DEF, proibindo que os refis ou substâncias utilizadas em tais dispositivos tivessem aditivos, possivelmente esta parte seria judicializada, como foi feito com os produtos fumígenos convencionais.

Ainda com relação ao registro do produto, diversos países estabelecem limites de nicotina para e-líquidos, entretanto, são observados descumprimento das legislações, uma vez que fabricantes disponibilizam no mercado e-líquidos com quantidade de nicotina acima do estabelecido pelas autoridades sanitárias. Diante desta evidência, mesmo que haja regulamentação e limites estabelecidos, poderá haver descumprimento de normas estabelecidas, como observado internacionalmente. Além dos desafios já mencionados neste relatório de AIR, falta no país uma estrutura de monitoramento laboratorial de possíveis DEF com registro. O LATAB, Laboratório de Tabaco e Derivados do Instituto Nacional de Tecnologia (INT), construído com recursos da Anvisa e inaugurado em 2012, ainda não opera com análises de rotina de produtos fumígenos. Portanto, não monitorar um mercado de DEF, com significativo descumprimento de normas sanitárias internacionalmente, sem qualquer suporte laboratorial, seria adicionar um fator de risco, à miríade daqueles que a população já se encontra exposta com o consumo dos produtos de tabaco convencionais.

Quanto às embalagens dos dispositivos eletrônicos para fumar, minimamente, os DEF deveriam seguir todas as regras de advertências sanitárias estabelecidas para os produtos convencionais de tabaco, entretanto, percebe-se internacionalmente que as embalagens de dispositivos eletrônicos para fumar não seguem as mesmas determinações existentes para produtos convencionais. Como mencionado neste relatório, países não conseguem aplicar as mesmas regras de aposição de advertências sanitárias e embalagens padronizadas para os DEF, isto permite que as empresas tornem suas embalagens atrativas, ajudando na promoção de seus produtos. Há também empresas que tentam desvincular as embalagens dos dispositivos eletrônicos propriamente ditos, dos refis utilizados com o produto.

Ainda com relação às embalagens dos DEFs, um outro desafio regulatório se impõe, pois diferentemente dos produtos de tabaco convencionais, as embalagens dos DEFs 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 DEFs.

Uma questão importante a ser considerada, e que denota grande risco, é relativa aos pontos de venda. No Brasil não há restrição de pontos de venda para produtos de tabaco, ou seja, caso o local de venda cumpra as regras estabelecidas para a exposição de seus produtos, não há proibição de venda. O que se percebe internacionalmente são as lojas atrativas montadas pelas fabricantes para a promoção e venda dos dispositivos eletrônicos para fumar. Espaços criativos, bem desenhados e decorados, que lembram lojas de venda de aparelhos celulares e de cápsulas para cafés (p. ex. Apple, Nespresso), com demonstradores, vídeos, opções interativas, cafés e outras atrações, além de quiosques em shoppings e centros comerciais são comuns em diversos países. De acordo com a legislação Brasileira, não haveria proibição para que tais estratégias também fossem empregadas no Brasil, fato que aumentaria ainda mais o risco de atratividade e iniciação a estes produtos, principalmente por jovens.

A 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.

No Brasil, a prevalência do consumo de DEF na população de 15 anos ou mais, de acordo com a Pesquisa Nacional de Saúde 2019, é de 0,6%. Em um recorte por idade, o percentual entre os mais jovens está em torno de 0,45%, um dos índices mais baixos do mundo, como explicitado em detalhes no item "Prevalência Internacional" deste Relatório. Tal fato pode indicar que a ausência da comercialização desses produtos em pontos de venda regulares pode ter sido uma barreira efetiva para impedir a iniciação do uso desses produtos entre os adolescentes brasileiros.

Ainda com relação ao descumprimento de venda de DEF a menores, temos registro de ocorrência desta prática nos EUA, Canadá e Austrália. Aqui no Brasil estudo descrito neste relatório demonstrou que a venda de produtos fumígenos tradicionais para menores foi observada em comércios legalizados. Ou seja, registrar tais produtos, ainda que com restrições de venda a menores de 18 anos, não garantirá que tais produtos não serão ofertados a menores de idade.

Ainda que o registro destes produtos no Brasil venha acompanhado de todas as proibições de *marketing* já estabelecidas para os produtos de tabaco convencionais, percebe-se, em diversos países, o uso de distintas estratégias para a promoção dos DEF, principalmente para o público mais jovem. A realização de eventos; festas; o uso de *influencers* digitais que ostentam os produtos como símbolo de *glamour*, sofisticação e beleza; o uso dos DEF em filmes (fato que já tem sido observado no Brasil), o patrocínio de esportes, dentre outras práticas, tem sido observadas internacionalmente, mesmo em países onde são proibidas. Portanto, é difícil imaginar que a indústria do tabaco tenha uma conduta diferente no Brasil, apenas pela existência de normativas que proíbam tais práticas. Atualmente, percebemos diversos descumprimentos de normas que proíbem a propaganda de produtos convencionais no Brasil, seja nos pontos de venda, ou por meio de vendas online, também ilegais, há anos. Ainda que haja fiscalização mais ostensiva, será impossível impedir a disseminação de mensagens positivas e a promoção de DEF de forma irregular. Tal fato deixará a população sujeita a riscos de iniciação ao uso de nicotina e ao tabagismo tradicional, recaída ao uso da nicotina, uso *dual*, dentre outros riscos exaustivamente detalhados neste Relatório de AIR.

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 neste 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 neste relatório.

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.

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 é um fator extremamente preocupante. Tais produtos são promovidos, principalmente pela indústria do tabaco, com mais seguros e com menos riscos que os produtos convencionais, sem que haja evidências que sustentem tais alegações. O fato é que as promoções feitas pelos fabricantes, aliadas às emissões menos desagradáveis sensorialmente do que os as geradas por produtos convencionais, por vezes contendo odores adocicados e frutados devido

aos aerossóis formados com grande quantidade de aditivos, leva o consumidor a uma percepção inadequada de que os DEF fazem menos mal do que os produtos convencionais. A simples percepção de que tais produtos "não fazem tanto mal assim" ou "fazem menos mal do que o cigarro" já é fator de risco suficiente para influenciar erroneamente a decisão de uso destes produtos.

A percepção de que são produtos de menor risco e que podem auxiliar na redução do consumo dos produtos convencionais de tabaco e até mesmo na cessação, é um fator de risco para a escolha de uso destes produtos por pessoas que queiram diminuir ou parar de fumar produtos convencionais. A questão é que o uso dual de produtos convencionais e DEF é fato evidenciado em diversos países, como amplamente descrito neste relatório. Ou seja, 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. O uso dual, 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.

Além do uso *dual*, a recaída ao tabagismo por ex-fumantes, situação comprovada em estudos também apresentados neste relatório de AIR, colocarão em risco a reconhecida e bem sucedida política nacional de controle de tabaco, exercido pelo Estado Brasileiro ao longo de décadas e responsável pela grande e constante queda na prevalência de tabagismo no Brasil. É importante reforçar que os fatos acima descritos consistem em uma realidade internacional, desta forma, é muito provável que ocorram também no Brasil. Outra questão importante, é o reduzido número de Campanhas governamentais de conscientização dos riscos do tabagismo, uma situação já preocupante e que enfrentamos em nosso país. Diante de uma autorização para comercialização dos DEF, produtos novos, atrativos e que geram percepções errôneas de risco reduzido à saúde estariam em todos os pontos de venda do Brasil, desde o mais simples à loja exclusiva e mais tecnológica.

Em um cenário de registro dos DEF no Brasil, diversas regras sanitárias e fiscais teriam que ser estabelecidas na tentativa de conter os riscos associados a estes produtos. Entretanto, as estratégias da IT, em especial o *lobby* junto a formuladores de políticas, colocaria em risco o sucesso de medidas, seja da Anvisa ou de outros órgãos, como a Receita Federal, que também teria que alterar seus regramentos para a taxação destes produtos. No cenário internacional observa-se o lobby da IT para impedir que autoridades exerçam um adequado controle sobre os DEF, tais medidas vão desde a não obrigatoriedade de uso de advertências sanitárias, a possibilidade de se realizar propagandas e a taxação menor do que a aplicada aos produtos fumígenos convencionais.

Atualmente a Lei nº 9.294/1996 proíbe o uso de qualquer produto fumígeno, derivado ou não do tabaco em ambientes coletivos fechados, públicos e privados, o que portanto, já inclui os DEF. Diante disso, caso os DEF fossem registrados no Brasil, e a sua utilização fosse disseminada, o uso de tais produtos deveria continuar seguindo todas as determinações da referida Lei e dos demais Regulamentos de ambientes livres de fumo, uma vez que tais produtos contém emissões tóxicas a terceiros e ao meio ambiente. Experiências internacionais demonstram as estratégias usadas pela IT para renormalizar o ato de fumar por meio do uso dos DEF, seja através da promoção destes produtos como "mais seguros" ou com "menor risco" do que os produtos convencionais, gerando maior aceitação social, ou por meio da criação de espaços onde estes produtos poderiam ser utilizados, contrariando ou se utilizando de lacunas em regulamentos sanitários internacionais. Portanto, mesmo que a proibição estabelecida pela Lei nº 9.294/1996 já inclua os DEF, , há o sério risco de que estes produtos passem a ser usados de forma irregular em ambientes coletivos fechados (o que já é observado, segundo consulta dirigida ao SNVS), contrariando o regramento sanitário brasileiro, renormalizando o ato de fumar, ameaçando o controle do tabagismo no país e expondo trabalhadores e frequentadores destes espaços às emissões tóxicas destes produtos.

Também cabe ressaltar que, no caso do Brasil, quando da publicação da Resolução RDC nº 46/2009, norma que atualmente proíbe a comercialização de DEFS, essa foi publicada com base no princípio da precaução, ou seja, a proibição foi estabelecida para lidar com a impossibilidade de se antecipar as consequências à saúde das pessoas com o uso desse produto. Agora, após a revisão ampla de toda a literatura científica disponível sobre o tema, fica claro que, a motivação para não se considerar o cenário de liberação desses produtos, além de estar norteada pelo **princípio da precaução** no que se refere a impossibilidade de se antecipar os riscos imediatos, a médio e longo prazo sobre à saúde do usuário, também está norteada

pelo **princípio da prevenção**, como uma estratégia para lidar com as consequências danosas já conhecidas que a comercialização regular desses produtos tem sobre o aumento da iniciação de uso por crianças e adolescentes, população mais vulnerável a se tornar tabagista.

Diante do exposto, para o alcance dos objetivos específicos descritos no item IV do presente relatório, quais sejam: 1) Proteger crianças e adolescentes da iniciação ao tabagismo e 2) Impedir que a oferta dos DEF contribua para o aumento do tabagismo e do consumo de drogas ilícitas no Brasil, foram identificadas pela equipe a GGTAB, em Oficina realizada com a equipe da GEAIR/GGREG, as seguintes alternativas regulatórias:

Alternativa 1

Manutenção do texto e das proibições estabelecidas pela RDC nº 46/2009, sem a implementação de ações adicionais não normativas.

Alternativa 2

Manutenção das proibições estabelecidas pela RDC nº 46/2009 e aprimoramento do instrumento normativo, acompanhada da 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. Tais medidas teriam como foco ações para a proteção da população quanto aos riscos dos DEF, em especial de crianças e adolescentes e para redução da oferta e demanda por DEF, impedindo que houvesse o aumento do uso destes produtos e, consequentemente, do tabagismo.

VII. Exposição dos possiveis impactos das alternativas identificadas

Alternativa 1

Alternativa Regulatória 1	Agentes afetados	Impactos identificados
Manutenção do texto e das proibições estabelecidas pela RDC nº 46/2009, sem a implementação de ações adicionais não normativas.	Setor Regulado (fabricantes e importadores de DEF)	Negativo, pois impede a comercialização dos produtos e o retorno econômico desta atividade
	Crianças e adolescentes	Positivo, pois impede a disseminação do produto em locais de venda, e consequentemente o acesso facilitado ao produto Negativo, pois apenas a manutenção da proibição, sem que haja ações educativas, campanhas, combate ao comércio ilegal e promoção destes produtos pela internet, poderia levar ao aumento gradual da prevalência

	Setor Saúde (INCA, Ministério da Saúde, Secretarias de Saúde de Estados e Municípios, Profissionais de Saúde, dentre outros)	Positivo, pois continuaria impedindo aumentos significativos e até epidemias de uso de DEF, como observados em diversos países Negativo, pois apenas a manutenção da proibição, sem a adoção de medidas adicionais para conter o avanço ilegal destes produtos, pode implicar em riscos de aumento gradual da prevalência de uso destes produtos e do mercado ilegal.
	Anvisa e pelos demais Entes do Sistema Nacional de Vigilância Sanitária (SNVS)	Negativo, pois apenas a manutenção da proibição, sem medidas não normativas que combatam o aumento de comércio ilegal e da prevalência de uso dos produtos, pode levar a um aumento gradual da utilização dos DEF, em especial por crianças, adolescentes e adultos jovens. Apesar desta alternativa não implicar em custos com a revisão normativa e proposição de medidas adicionais de controle, assim como na adoção de medidas fiscalizatórias para controle do comércio e uso destes dispositivos, há um custo ainda maior com o avanço no uso destes produtos.

Alternativa 2

Alternativa Regulatória 2	Agentes afetados	Impactos identificados
Manutenção das proibições estabelecidas pela RDC nº 46/2009 e aprimoramento do instrumento normativo, acompanhada da implementação de ações adicionais não normativas.	Setor Regulado	Negativo, pois impede a importação e comercialização de de DEF, a expansão e diversificação de seus negócios e o aumento dos lucros. A adoção 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), reduzirá a circulação e disponibilidade dos DEF. Tais ações diminuiriam a demanda e a oferta desses produtos e consequente iniciação e a disseminação do uso.

	Crianças e adolescentes, além de adultos jovens e adultos	Positivo, pois os protege quanto à oferta e acesso facilitado aos DEF. Desta forma, espera-se uma redução na prevalência de uso atual dos DEF, um desestímulo ao consumo e a proteção contra o início do tabagismo e do uso drogas ilegais.
	Setor Saúde	Positivo, pois impedirá o aumento do acesso e uso dos DEF, assim como as pressões sobre o sistema de saúde com o aumento dos custos com o tratamento do tabagismo; a necessidade de elaboração de protocolos (ainda não bem estabelecidos pela ciência) para o tratamento da dependência aos sais de nicotina; a reestruturação de serviços de apoio à cessação (grande diversidade de DEF) e a capacitação de profissionais. Apesar do impacto positivo, é importante destacar que haverá custos com campanhas educativas permanentes, o que implica na contratação de agências de publicidade e na veiculação de em distintas mídias e meios de comunicação; ações em parceria com outros órgãos; adaptações de sistemas informatizados de monitoramento dos danos advindos do uso indevido destes produtos (SINITOX); mensuração da eficácia das campanhas adotadas; continuidade das pesquisas sobre prevalência; dentre outras ações..
	CONICQ	Positivo, pois a prevenção do tabagismo e da dependência à nicotina são obrigações do país, em decorrência da ratificação da referida CQCT. Não se espera que haja custos diretos para a CONICQ, entretanto, talvez haja a necessidade de articulação e acompanhamento dos resultados das medidas tomadas por diversos Órgãos.
	Anvisa e os demais Entes do SNVS	Positivo, pois a alternativa corrobora para o cumprimento da missão de proteger e promover a saúde da população frente aos riscos dos DEF. Suscitando em maior articulação com outros órgãos [Secretaria Nacional Antidrogas (SENAD), CONASS E CONASEMS, Receita Federal e Secretarias da Fazenda de Estados e Municípios, Órgãos

		Policiais, Ministério Público, da Justiça e da Educação]. Apesar dos impactos positivos, haverá custos com a revisão do texto normativo; o aumento das ações de fiscalização; a realização de campanhas de conscientização da população (em especial crianças e adolescentes) e do setor regulado; assim como com a realização de treinamentos para fiscais sanitários e outros profissionais envolvidos na implementação das medidas regulatórias não normativas.
	Ministério Público Federal	Positivo, pois haverá a intensificação na abertura de inquéritos para a apuração de crimes relacionados aos DEF e a respectiva coibição de atos criminosos. Mesmo com o impacto positivo, destaca-se o aumento no volume de atividades relativas à instauração de inquéritos e demais ações aplicadas à condução dos processos instaurados.
	Ministério Público do Consumidor	Positivo, pois haverá ação frente aos atos ilegais relacionados aos DEF, uma vez que o comércio ilegal destes dispositivos fere o art. 6º, inciso I do Código de Defesa do Consumidor (Lei nº 8.078/90).[ccci] Diante da realização de ações para coibir atos ilegais, haverá a necessidade de pactuação de estratégias com outros órgãos para monitorar e agir frente às irregularidades observadas. Tais ações demandam um maior investimento de recursos humanos (técnicos e administrativos) para a abertura e condução de processos.
	Gerência de Produtos Controlados (GPCON/ANVISA)	Positivo, pois o estabelecimento de um controle mais rigoroso da nicotina, substância psicotrópica que causa dependência, tende a proteger a população contra o comércio indevido desta substância por meio de produtos fumígenos não permitidos, p. ex. e-líquidos para DEF importados ilegalmente.

		Apesar do impacto positivo, a inclusão da nicotina em lista do Anexo I da Portaria SVS/MS 344/98, implica em um custo de análise de impacto regulatório devido à avaliação de viabilidade da proposta, inclusive com uma discussão ampla com outros órgãos responsáveis pelo controle de substâncias psicotrópicas e entorpecentes no país.
	Assessoria de Assuntos Internacionais da Anvisa (AINTE)	Positivo, pois as discussões internacionais (em especial com países de fronteira) sobre um maior controle de DEF possibilitará o avanço no cumprimento do Decreto nº 9.516/2018, que promulgou o Protocolo para Eliminar o Comércio Ilícito de Produtos de Tabaco, de 12 de novembro de 2012.[cccii] A inserção da discussão de um maior controle sobre os DEF na pauta das discussões internacionais realizadas pela Anvisa demandará articulações e ações administrativas e técnicas junto a outros Órgãos e países, exigindo uma maior dedicação de horas de trabalho a esse tema.
	Gerência Geral de Portos Aeroportos e Fronteiras da Anvisa (GGPAF)	Positivo, devido à revisão da RDC nº 81/2008[ccciii] que viabilizará a fiscalização efetiva de produtos fumígenos nas fronteiras, dentre eles os DEF. Tal ação possibilitará a detecção de importações/exportações ilegais destes dispositivos, cumprindo a Lei nº 9.782/1999.[ccciv] Mesmo diante do impacto positivo, haverá custo com a avaliação de impacto regulatório para a revisão da norma, assim como a adaptação de sistemas e a capacitação de fiscais sanitários em portos, aeroportos e fronteiras.
	Gerência Geral de Monitoramento da Anvisa (GGMON)	Positivo, pois haverá maior proteção da saúde da população com a inclusão dos DEF nos sistemas de monitoramento da Anvisa, uma vez que a sua utilização expõe a população a riscos de doenças pulmonares (EVALI), de envenenamento, dentre outros.

		Apesar do impacto positivo, haverá custos de adequação de sistemas informatizados e necessidade de elaboração de guias e treinamentos para o SNVS, hospitais sentinelas e profissionais de saúde, para que haja a notificação de eventos adversos relativos aos DEF.
	Gerência Geral de Fiscalização da Anvisa (GGFIS)	Positivo, pois a área auxiliará a GGTAB na melhoria do processo de fiscalização de DEF, para a coibição de promoção, propaganda e comércio ilegal dos DEF pela *internet*, protegendo a população, principalmente os mais jovens, da exposição e acesso ilegal a estes dispositivos. A melhoria nas ações de fiscalização necessitará de investimento em planejamento de ações estratégicas conjuntas com a GGTAB, , tais como o desenvolvimento ou aquisição de soluções tecnológicas para a prevenção de anúncios, monitoramento e ações frente às infrações detectadas.
	Assessoria de Comunicação da Anvisa (ASCOM)	Positivo, pois haverá uma melhora na comunicação da Anvisa quanto aos riscos à saúde causados pelo uso dos DEF, tendo como resultado uma maior conscientização da população, principalmente dos mais jovens. Para a implementação desta alternativa haverá a necessidade de desenvolvimento de um plano de comunicação permanente, em parceria com a GGTAB, sobre os riscos à saúde causados pelos DEF. Tal plano pode ser implementado em parceria com a GGTAB e com outras Instituições, neste caso, poderá haver custos para a viabilização de ações em parceria. Como exemplo, citamos o Instituto de Comunicação e Informação Científica e Tecnológica em Saúde (ICIQT/Fiocruz), que tem desenvolvido tecnologia para o monitoramento de *sites* e mídias sociais por meio do uso de inteligência artificial para a busca ativa de promoções dos produtos, *marketing*, identificação de influenciadores

		digitais, comércio ilegal, dentre outras práticas.
	Conselhos Nacionais dos Secretários de Saúde Estaduais (CONASS) e Municipais (CONASEMS)	Positivo, pois haverá articulação de Estados e Municípios e Anvisa para a realização de treinamentos de profissionais de saúde: fiscais de Vigilância Sanitária e profissionais que atuam na prevenção e tratamento do tabagismo, com o objetivo de reduzir a oferta e a demanda por DEF. Com tais articulações, espera-se uma maior proteção da saúde da população e a redução dos custos com a saúde, a curto, médio e longo prazos. Apesar dos aspectos positivos de uma maior articulação entre os Entes, estima-se que haja custos para a realização de treinamentos e para a pactuação formal de ações sanitárias, com a transferência de recursos para a melhoria e realização de ações coordenadas de fiscalização.
	Órgãos policiais federais (Polícia Federal e Polícia Rodoviária Federal)	Positivo, pois a realização de parceria com a Anvisa viabilizará a realização de capacitações para Delegados, Agentes e Peritos, inserindo os DEF em ações de inteligência para o combate ao comércio ilegal; fiscalização de fronteiras e rodovias, dentre outras ações para diminuir a oferta de DEF e cumprir com o estabelecido no Protocolo para Eliminar o Comércio Ilícito de Produtos de Tabaco. Como custos destas ações, destaca-se a necessidade da alocação de recursos para a realização de capacitações, adequação de ferramentas de inteligência e aumento das ações de fiscalização.
	Receita Federal	Positivo, pois haverá intensificação e aprimoramento das ações de fiscalização de produtos fumígenos, em especial os DEF, em portos, aeroportos e fronteiras. Apesar do impacto positivo, haverá a necessidade de investimento em capacitação de agentes e em ações de

		inteligência e monitoramento para coibir ações ilegais relativas aos DEF.
	Ministério da Mulher, da Família e dos Direitos Humanos	Positivo, devido à inserção dos DEF nas ações da Secretaria Nacional dos Direitos da Criança e do Adolescente (SNDCA) e à realização de campanhas e ações coordenadas para evitar a iniciação das crianças e adolescentes ao uso de DEF, tabagismo e dependência de nicotina e outras drogas. Tais medidas impactam positivamente no cumprimento do Estatuto da Criança e do Adolescente, publicado por meio da Lei nº 8.069/1990.[cccv] Para a realização destas medidas (inserção do tema DEF em campanhas e programas já existentes neste Ministério) pode haver a necessidade de alocação de recursos para estas ações.
	Ministério da Educação	Positivo, com a inserção do tema DEF nos programas e ações voltadas à educação de professores, crianças e adolescentes, nas escolas. Apesar do impacto positivo, pode haver custos para a inserção dos DEF em programas, ações e capacitações realizadas pelo Ministério da Educação.
	Secretaria Nacional Antidrogas (SENAD) do Ministério da Justiça	Positivo, por meio de ações para evitar o uso de DEF por crianças e adolescentes. Tais dispositivos contém nicotina, em sua maioria, e são porta de entrada para outros produtos de tabaco e também drogas proscritas. A inclusão do tema DEF em ações destes Ministérios está alinhada à Política Nacional sobre Drogas - lícitas e ilícitas, publicada por meio do Decreto nº 9.761/2019[cccvi], que menciona de maneira ampla a importância do controle do tabaco e de outras drogas. Mesmo diante dos impactos positivos, pode haver custos para a adequação de ações e realização de campanhas e projetos no sentido da prevenção do uso de DEF, principalmente por crianças e adolescentes.
	Secretaria Nacional de Cuidados e Prevenção às Drogas (Senapred) do Ministério da Cidadania	

VIII. Comparação das alternativas

Como detalhado no item anterior, não há sustentação técnica para a adoção de outra opção regulatória que não seja a manutenção da proibição dos dispositivos eletrônicos para fumar no Brasil, estabelecida pela RDC nº 46/2009. Entretanto, apenas a manutenção da proibição, sem que sejam tomadas medidas regulatórias não normativas, pode impactar no aumento dos riscos ao longo do tempo, dentre eles o aumento da prevalência de uso dos DEF e do tabagismo, em especial por crianças e adolescentes, assim como o avanço do mercado ilegal destes dispositivos. Ademais, a prevalência atual de uso dos DEF no Brasil é de 0,6%, conforme a Pesquisa Nacional de Saúde de 2019, uma das menores prevalências mundiais quando comparadas a outros países desenvolvidos e em desenvolvimento. Tal fato demonstra que a atual estratégia normativa, de proibição, tem sido efetiva para impedir o aumento da prevalência destes produtos e de seus riscos à saúde da população. A mesma pesquisa demonstra que a prevalência de tabagismo também continua em decréscimo no Brasil, o que não justifica a adoção de opção regulatória diferente da atual e nem implica em qualquer risco a manutenção da regulamentação normativa proibitiva destes dispositivos, pelo contrário, a manutenção da proibição continuará sendo uma medida de precaução, de forma a proteger a saúde da população, contendo o aumento dos riscos associados aos DEF.

A Alternativa 2 implica em contatos e parcerias com várias áreas dentro da Anvisa e também com o SNVS, Órgãos Governamentais, dentre outros atores. Diante disso, é importante a elaboração de uma estratégia e plano de ação para que haja a sensibilização e comprometimento dos demais agentes, para que as ações regulatórias não normativas possam ser implementadas e efetivas para conter os riscos relativos a estes produtos. Para definir qual seria a melhor alternativa para enfrentamento do problema e o atingimento dos objetivos específicos priorizados pela GGTAB: 1) proteger crianças e adolescentes da iniciação ao tabagismo e 2) impedir que a oferta dos DEF contribua para o aumento do tabagismo e do consumo de drogas ilícitas no Brasil, as alternativas regulatórias 1 e 2 foram comparadas.

Para a comparação das alternativas, nesta fase, foi utilizada uma metodologia qualitativa na qual cinco critérios foram definidos pela GGTAB e utilizados para a comparação das alternativas 1 e 2, em relação à situação regulatória atual dos DEFs no Brasil, são eles:

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).

Em seguida, as alternativas foram comparadas, como no exemplo a seguir: “Em relação à prevalência do tabagismo no Brasil, qual o impacto esperado (em termos de custos e benefícios), considerando como linha de base a situação atual de regulação dos DEFs, e tendo como opções as alternativas 1 e 2?

Questões como a descrita acima foram respondidas para os cinco critérios estabelecidos para a comparação das alternativas.

Alternativa 1
Manutenção do texto e das proibições estabelecidas pela RDC nº 46/2009, sem a implementação de ações adicionais não normativas.

Alternativa 2
Manutenção das proibições estabelecidas pela RDC nº 46/2009 e aprimoramento do instrumento normativo, acompanhada da implementação de ações adicionais não normativas.

Comparação das Alternativas

Critérios de comparação	Alternativa 1		Alternativa 2	
	Custos	Benefícios	Custos*	Benefícios
Prevalência de Tabagismo no Brasil	Aumento gradual do tabagismo	Não há	Realização de campanhas educativas permanentes (*Setor saúde*), inserção do tema na grade escolar (*Ministério da Educação*) e em outros programas de proteção de crianças e adolescentes contra drogas lícitas e ilícitas. (*Ministérios da Justiça, da Cidadania e da Mulher*)	Diminuição ou manutenção da prevalência de tabagismo
Prevalência de uso dos DEF, em especial por crianças e adolescentes	Aumento gradual da prevalência	Não há		Redução da prevalência do uso de DEF
Efetividade da fiscalização da propaganda e promoção irregulares dos DEF	Manutenção da fiscalização deficiente das propagandas e promoções de DEF	Não há	Realização de treinamentos de agentes públicos das 3 esferas de poder (*Anvisa, SNVS, Polícias e Receita Federal*); monitoramento de ações irregulares por meio de ferramentas tecnológicas e ações de inteligência (*Anvisa*)	Aumento da efetividade das ações de fiscalização de propagandas e promoção de DEF
Percepção da população diante das alegações da indústria do tabaco quanto à redução de danos à saúde com o uso dos DEF	Manutenção da falsa percepção da população de que os DEF são produtos mais seguros do que os demais produtos fumígenos	Não há	Realização de campanhas educativas permanentes para a conscientização da população e divulgação dos riscos dos DEF (*Setor Saúde, Anvisa e SNVS*)	Aumento da percepção da população de que não há comprovação científica sobre redução de danos à saúde com o uso de DEF
Comércio ilegal dos DEF (*internet* e lojas físicas)	Aumento do comércio ilegal dos DEF	Não há	Implantação de ferramentas tecnológicas de monitoramento de sites e mídias sociais (*Anvisa GGTAB e*	Redução da oferta de DEF, por meio do combate ao comércio ilegal

			ASCOM); capacitação de agentes de órgãos fiscalizatórios (*Anvisa, SNVS, Polícias e Receita Federal*); articulações internacionais com outros governos (*Ainte/Anvisa*); fiscalização em portos, aeroportos e fronteiras (*GGPAF/Anvisa*); autuações e instaurações de processos administrativos sanitários e inquéritos.[*Ministério Público Federal, Ministério Público do Consumidor e Anvisa* (*GGPAF, GGTAB*)]	destes produtos

*Foram indicados os agentes afetados ao final de cada elemento de custo.

A comparação qualitativa das Alternativas teve como base as evidências científicas obtidas e os dados oriundos do cenário internacional, descritos anteriormente neste relatório. Com base na comparação apresentada fica clara 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; a desconstrução dos argumentos de redução de danos destes produtos, que não possuem sustentação científica; o amplo *marketing* feito pela IT tendo como público-alvo principalmente crianças, adolescentes e adultos jovens, dentre várias outras.

Diante da indisponibilidade dos dados necessários, uma vez que muitos dependem de articulação entre órgãos e levantamento de preços junto a prestadores de serviço, não foi possível quantificar e monetizar os custos e benefícios das alternativas regulatórias apresentadas.

Atualmente, os custos do tabagismo no Brasil giram em torno de 125,15 bilhões de reais por ano (custos diretos e indiretos), conforme estudo [cccvii] realizado em parceria da Fiocruz e do Instituto de Efetividade Clínica e Sanitária da Argentina. Diante disso, quaisquer custos (proporcionais, adequados e dentro das atribuições de cada agente afetado) relativos à prevenção do uso de DEF, seja com a realização de campanhas, ações de combate ao comércio ilegal, treinamentos, dentre outros, são amplamente justificáveis e de menor vulto quando comparados aos atuais custos com o tabagismo, pois terão como finalidade a proteção da saúde da população, a redução do tabagismo e da dependência à nicotina.

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. Como descrito neste relatório, alguns países observaram um aumento do uso destes produtos, mesmo proibidos, gerando novos usuários dependentes de nicotina, do tabaco e de outras substâncias.

A comparação apresentada no Quadro acima permite constatar que a Alternativa 1 é a mais adequada para o atingimento dos objetivos da atuação regulatória apresentados nesse relatório. 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.

Diante de todo o exposto, 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 pretendidos.

X. Participação Social

Plano de Participação Social

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[147] com a previsão das etapas a serem realizadas durante o processo de AIR. Dessa forma, em diversas fases da análise, puderam ser coletadas evidências sobre o tema, de forma a subsidiar tecnicamente a Anvisa para a avaliação dos impactos à saúde relacionados aos DEFs. As boas práticas regulatórias recomendam que a consulta e o diálogo com os agentes afetados e interessados no problema regulatório se iniciem o mais cedo possível.

Audiências Públicas

Para o início das atividades deste processo a Diretoria Colegiada da Anvisa (DICOL) decidiu, em 18/06/2019, pela realização de duas Audiências Públicas, que foram realizadas em Brasília e na cidade do Rio de Janeiro. O intuito da Agência foi o de promover amplo debate e coleta de subsídios científicos atualizados sobre os potenciais riscos à saúde e a possibilidade de redução de riscos associados aos DEF. Houve discussão com os principais agentes afetados, dentre eles: setor produtivo, órgãos governamentais, sociedade civil organizada, instituições de ensino e pesquisa e representantes de organismos internacionais.

Em 26/06/2019 foram publicadas no Diário Oficial da União as informações sobre a realização da 1ª Audiência Pública, por meio do Aviso de Audiência Pública nº 6, de 24/06/2019[cccviii]. Foi um encontro presencial, realizado no dia 08/08/2019, na Sede da Anvisa em Brasília, de 8:00 às 17:00h, aberto a qualquer interessado, sem necessidade de inscrição prévia e com participação sujeita a lotação do Auditório. A audiência contou com a participação de 161 pessoas.

A Audiência Pública nº 6/2019 contou com a presença de diversos agentes, que foram convidados a apresentarem suas colocações e pleitos referentes aos DEF. Dentre os atores que realizaram apresentações, elencamos: 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.

Em 12/08/2019 foi publicado o Aviso de Audiência Pública nº 9, de 09/08/2019[cccix]. Tratou-se de um encontro presencial, realizado no dia 27/08/2019, na cidade do Rio de Janeiro, no Américas Barra Hotel e Eventos, de 9:00 às 18:00h, aberto a qualquer interessado, sem necessidade de inscrição prévia e com

[147] Plano de Participação Social (versão 12/08/2019): http://antigo.anvisa.gov.br/documents/10181/5548362/Plano+de+participa%C3%A7%C3%A3o+social.pdf/6492ea25-3b40-48e4-84c7-72a4c83a296d.

participação sujeita a lotação do Auditório. Conforme lista de presença, houve a participação total de 155 pessoas.

A Audiência Pública nº 9/2019 também contou com a presença de diversos agentes, alguns distintos da primeira audiência, para que mais interessados pudessem ser ouvidos. 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), ACT Promoção da Saúde.

Diante das informações contidas na Árvore de Problemas sobre o tema em análise, construída pela GGTAB, foram elaboradas questões que nortearam as discussões durante as Audiências Públicas, quais foram:

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

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

3. Quais são os riscos desses dispositivos à saúde?

4. Esses produtos são úteis para a cessação do tabagismo?

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

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

7. Esses produtos causam dependência?

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

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

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

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

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

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

Resultados

Durante as duas Audiências Públicas diversas apresentações foram realizadas, assim como participações livres do público presente, mediante inscrição. Os representantes da Indústria do tabaco, de Associações e Sindicatos que representam o setor regulado, assim como ONG e usuários dos produtos, advogaram pela permissão de comercialização dos DEF no Brasil, alegando que tais produtos emitem menos substâncias químicas que os produtos convencionais e que, portanto, representam menos danos aos usuários e benefício para aqueles que queiram deixar de usar os produtos tradicionais de tabaco.

Por outro lado, Órgãos Governamentais, Instituições da área de saúde, Associações e Sociedades Médicas, Universidades, Centros de pesquisa, profissionais de saúde que atuam no tratamento do tabagismo, pesquisadores nacionais e internacionais, assim como ONG nacionais e internacionais destacaram os riscos do uso dos DEF e os perigos de sua liberação no país, tendo em vista o cenário internacional de aumento da prevalência de uso, principalmente entre jovens. Destacaram a toxicidade dos produtos e o impacto de uma eventual liberação dos DEF na política nacional de controle do tabaco e na implementação da Convenção Quadro para o controle do Tabaco.

As gravações integrais e as apresentações realizadas durante as Audiências Públicas podem ser acessadas no site da Anvisa: Audiência Pública nº 6/2019 e Audiência Pública nº 9/2019.

As evidências apresentadas durante as audiências e em prazo determinado após a sua realização foram enviadas para a GGTAB. Por meio de um Convênio entre a ANVISA e aFiocruz (Brasília), as evidências foram enviadas a esta Fundação para serem analisadas e avaliadas quanto à sua qualidade, com base em rígidos critérios científicos. O relatório completo e as planilhas com o detalhamento das evidências, elaborados pela Fiocruz, podem ser acessados no sítio eletrônico da Anvisa: https://www.gov.br/anvisa/pt-br/assuntos/tabaco/cigarro-eletronico

A Fiocruz realizou leitura crítica de cada uma das evidências disponibilizadas; extraiu dados identificando o tipo do estudo e avaliou se estes respondiam às Perguntas de interesse da ANVISA. Segundo registrado, todas as evidências que respondiam a pelo menos uma das Perguntas, foram analisadas quanto à sua qualidade, por meio de instrumento próprio do modelo de Saúde Baseada em Evidências do *Joanna Briggs Institute*.

Por se tratar de um relatório extenso e detalhado, estão apresentadas a seguir as conclusões das avaliações das evidências, relativas a cada audiência. É importante destacar que a Fiocruz avaliou somente as evidências apresentadas pelos interessados, em decorrência das audiências públicas, ou seja, não se trata de revisão sistemática, ou qualquer busca estruturada realizada pela Fiocruz.

1. Audiência nº 6/2019:

Foram avaliados 1 ensaio clínico de baixa qualidade metodológica, 18 artigos de qualidade moderada e 12 artigos com alta qualidade. Quanto ao ensaio clínico de baixa qualidade, este tratava dos efeitos fisiológicos dos cigarros eletrônicos em causar dificuldade no fluxo pulmonar. Dos 18 artigos de qualidade moderada, 3 ensaios clínicos randomizados (ECR) tratavam de produtos de tabaco aquecido. O primeiro demonstrou que houve uma redução de exposição do indivíduo às substâncias perigosas ou potencialmente perigosas, após a mudança por 5 dias para o uso de HTP, entretanto, também se observou um aumento na quantidade de cápsulas utilizadas, de 3,3 (dia 1) para 6,1 (dia 5).

Com relação aos cigarros eletrônicos, os 14 estudos de qualidade moderada apresentaram diferentes desenhos (3 ensaios clínicos, 7 coortes, 2 estudos qualitativos, 1 revisão sistemática e 1 revisão narrativa) com diversas conclusões e desfechos. Um dos ensaios clínicos (EC) mostrou que o cigarro eletrônico auxiliou

a cessação do tabagismo[148] quando comparado à terapia de reposição de nicotina, mas encontrou eventos adversos graves em ambos os grupos, incluindo um óbito. O segundo EC concluiu que há contaminação ambiental e exposição de terceiros às substâncias tóxicas exaladas por usuários de cigarros eletrônicos e o terceiro estudo avaliou os danos causados pelos aditivos em cigarros eletrônicos, tendo sido observado um aumento de nicotina e cotinina na corrente sanguínea, efeitos sobre a função e viabilidade das células endoteliais e aumento de ROS (*Reactive Oxygen Species*)[149].

Quanto às 7 coortes de qualidade moderada que estudaram o uso de cigarros eletrônicos, 1 estudo demonstra que mesmo com redução da concentração de nicotina, as concentrações de cotinina na saliva permanecem inalteradas. Um outro estudo relata que os cigarros eletrônicos foram úteis à cessação, diminuindo o uso de cigarros combustíveis e provocando abstinência em parte dos indivíduos do estudo.[150] Três estudos apontam que o uso de cigarros eletrônicos por jovens e adolescentes conduz ao uso de cigarros convencionais (OR 8,57) e/ou maconha.

Estudos de qualidade moderada também mostraram o risco aumentado de infarto agudo do miocárdio em usuários duais de cigarro eletrônico e convencional (OR 6,64) em comparação com usuários apenas de cigarros convencionais. Demonstraram também danos à saúde de curto prazo, como tosse, falta de ar e tontura e a longo prazo, DPOC e dependência à nicotina. Outros dois estudos qualitativos indicaram a prevalência de 20,3% do uso de cigarros eletrônicos por adultos dos 27 países da União Europeia e a presença de metais pesados nestes produtos. Um estudo de revisão narrativa concluiu que os cigarros eletrônicos não são inofensivos, devido à sua toxicidade, publicidade agressiva e interferência na cessação do tabagismo.

Com relação aos 12 estudos de alta qualidade, 3 eram relativos a produtos de tabaco aquecido, 8 sobre cigarros eletrônicos e 1 sobre cigarro convencional (desconsiderado). Dos dois estudos relativos a tabaco aquecido, um concluiu que as alegações de exposição reduzida são interpretadas pelo público como sendo de risco reduzido à saúde, causando engano aos usuários. O outro estudo, que testou os produtos Accord e iQOS, da PMI, não encontrou diferença na redução à exposição às substâncias tóxicas, tornando questionável a alegação de exposição reduzida. Ainda sobre tabaco aquecido, estudo mostrou que a produção de nitrosaminas específicas do tabaco (TSNA) foi maior no HTP do que nos cigarros eletrônicos, mas menor do que a dos cigarros convencionais.

Quanto às duas revisões sistemáticas de alta qualidade, uma demonstrou que o cigarro eletrônico é um forte fator para a iniciação de adolescentes e jovens adultos ao tabagismo e para o consumo de cigarros convencionais nos últimos 30 dias, em comparação com pessoas que não utilizam estes produtos. A outra

---

[148] Nota: é importante que se entenda que a cessação esperada pela saúde pública é a completa, ou seja, sem a migração do cigarro convencional para outro dispositivo de entrega de nicotina, substância tóxica e aditiva que causa e mantém a dependência. O pesquisador principal deste estudo. Peter Hajek, defende o uso de cigarros eletrônicos, alega que oferecem menos riscos à saúde e que os profissionais de saúde estão mal informados quanto a estes produtos, influenciados pela mídia e por ativistas "*anti-vaping*". Tais alegações constam de publicação do *APPG for e-cigarettes* (https://tobaccotactics.org/wp-content/uploads/2019/09/State-of-the-Vaping-Nation-Report.pdf), grupo financiado por associação que reúne diversos fabricantes de cigarros eletrônicos UKVIA (https://tobaccotactics.org/wiki/all-party-parliamentary-group-appg-for-vaping-e-cigarettes/).

[149] ROS pode causar danos em múltiplas organelas e processos celulares, atrapalhando a fisiologia celular. (Oxygen Toxicity and Reactive Oxygen Species: The Devil Is in the Details - https://www.nature.com/articles/pr2009174).

[150] Ricardo Polosa, autor principal deste estudo, apresenta comprovados conflitos de interesse com a indústria do tabaco e com grupos de fachada, de acordo com o observatório *Tobacco Tatics*, da Universidade de Bath, no Reino Unido. Este pesquisador teve estudos financiados pela PMI, Juul, foi consultor da BAT, além de colaborar com outros cientistas da IT. (https://tobaccotactics.org/wiki/riccardo-polosa/).

revisão conclui que os cigarros eletrônicos parecem ajudar os fumantes a pararem de fumar ou reduzirem o consumo de cigarros convencionais, quando comparados com placebo e adesivos de nicotina.[151]

Ainda com relação aos estudos clínicos de alta qualidade, um deles concluiu que houve aumento agudo na rigidez arterial e obstrução das vias aéreas, após a exposição ao cigarro eletrônico. O outro estudo apontou que os níveis séricos de cotinina nos usuários de cigarros eletrônicos foram semelhantes aos fumantes passivos e ativos de cigarros convencionais.

Quanto aos estudos transversais, foi demonstrada a alta prevalência de uso de cigarros eletrônicos nos EUA, Canadá e Reino Unido e o seu aumento em relação ao ano anterior. Outros estudos demonstraram, respectivamente, a alta experimentação de cigarros eletrônicos por jovens Poloneses (62,1%) entre 2013 e 2014 e o percentual de 29% de adolescentes que já usaram cigarros eletrônicos, em estudo conduzido no Havaí. O último estudo de alta qualidade investigo o tamanho das partículas contidas nos aerossóis de cigarros eletrônicos e concluiu que quanto maior a concentração de glicerol, maiores são as partículas.

2. Audiência nº 9/2019:

Antes da análise da qualidade das evidências científicas recebidas por ocasião da segunda audiência, foram excluídas referências já apresentadas na primeira audiência. O relatório reporta que não foram apresentados estudos que tenham analisado os produtos de tabaco aquecido de forma exclusiva. Há também o relato de que não houve evidência científica que respondesse à pergunta 9[152] e de que a maioria dos estudos analisados são estudos transversais e qualitativos, não adequados à resposta das perguntas elencadas pela GGTAB.

A seguir estão apresentados alguns relatos, sínteses e transcrições do relatório. O documento na íntegra, assim como as tabelas, metodologias e critérios de seleção e avaliação, estão disponibilizados no sítio eletrônico da Anvisa: https://www.gov.br/anvisa/pt-br/assuntos/tabaco/cigarro-eletronico.

Das referências analisadas, 4 artigos foram classificados como de baixa qualidade, são eles: um ensaio clínico que concluiu que os cigarros eletrônicos podem apoiar a cessação ao tabagismo; uma análise econômica que aponta os benefícios dos cigarros eletrônicos para o aumento da expectativa de vida; um estudo laboratorial (em organoide) que apresenta que os cigarros eletrônicos provocam menos dano tecidual do que os cigarros convencionais e uma revisão narrativa que propõe um modelo para avaliar o risco dos novos produtos de tabaco, com destaque para os cigarros eletrônicos.

Quanto às referências de qualidade metodológica moderada, foram apresentados 18 estudos. Uma revisão sistemática apresentou 26 relatos de casos de intoxicação por e-líquido, envolvendo 31 pessoas e com 11 óbitos. Um estudo apresentou resultados de que os cigarros eletrônicos com nicotina aumentam a capacidade psicológica/cognitiva dos indivíduos de permanecerem atentos. Foram incluídos ensaios clínicos que demonstraram heterogeneidade na entrega de nicotina e outro ensaio, de curta duração (5 dias) e muito controlado (limitou o uso do cigarro convencional), que apontou que o uso cigarros eletrônicos, mesmo de forma dual, reduz biomarcadores danosos ou possivelmente danosos à saúde.

Ainda com relação aos estudos de qualidade moderada, foi apresentada coorte, com intervalo de 1 ano, que constatou o uso de cigarros convencionais por 25% dos indivíduos que usavam exclusivamente cigarros eletrônicos na linha de base. Destes, 28% eram ex-fumantes e 24% nunca havia usado cigarros convencionais. Outra coorte, com 2 anos de acompanhamento, também relatou que os participantes que

[151] O pesquisador Peter Hajek foi um dos pesquisadores integrantes deste estudo.
[152] Pergunta 9: Como o registro desses produtos impactaria a Política Nacional de Controle do Tabaco no Brasil?

experimentaram cigarros eletrônicos na linha de base, tiveram mais chances de relatar o uso de cigarros eletrônicos 6 meses e um mês antes, no segmento. O estudo relata ainda que o uso de e-cig no acompanhamento não foi associado à mudança no consumo diário de cigarros.

Outra coorte com qualidade moderada apontou que o uso de cigarros eletrônicos por pessoas que queriam parar de fumar aumentou a chance de persistência na abstinência do cigarro convencional (diferença de risco 6%), o mesmo não ocorreu com terapias medicamentosas. Duas coortes que acompanharam o uso de cigarros entre adolescentes com intervalos de 6 meses e 12 meses, mostram que os usuários de cigarros eletrônicos na linha de base tiveram mais chance de iniciação ao tabagismo, inclusive com o uso de charutos e narguilé.

Dos estudos transversais de qualidade moderada, um deles apontou que 2/3 dos jovens utilizam cigarros eletrônicos de maneira furtiva, onde o seu uso é proibido. Outro estudo estimou a prevalência do uso de cigarros eletrônicos (0,43%) e narguilé (1,65%) na população brasileira. Um estudo relatou que usuários de cigarros eletrônicos tiveram maiores chances de relatar abstinência (OR 1,95) dos cigarros combustíveis, assim como os usuários de vareniclina (OR 1,82), em comparação com indivíduos que não utilizaram destes auxílios.

Outro estudo transversal avaliou o relato de sintomas respiratórios entre usuários de cigarros eletrônicos, não fumantes, tabagistas, e ex-tabagistas, encontrando que estes dois últimos grupos tiveram maior chance de relato de sintomas, usando ou não cigarros eletrônicos. Também de qualidade moderada, estudo demonstrou que medidas como a proibição de uso de cigarros eletrônicos em locais onde é proibido fumar e a proibição de venda a menores de 18 anos são apreciadas por 66,9% e 77,5% da população, respectivamente.

Também transversal e de qualidade moderada, um estudo avaliou que as pessoas que nunca fumaram tendem a ser menos dependentes do cigarro eletrônico do que aqueles que são fumantes ou ex-fumantes. Um estudo laboratorial (qualitativo) demonstrou que as emissões de carbonila e diacetil do cigarro eletrônico *Vype e-Pen* foram 98,6 e 99,9% mais baixas do que as do cigarro combustível[153].

Estudo qualitativo, também de qualidade moderada avalia a evolução de websites de venda de cigarros eletrônicos entre os anos de 2013 e 2017, encontrando 433 sites. Por fim, uma revisão narrativa de qualidade moderada busca avaliar as propriedades biológicas da nicotina e efeitos sobre fetos e neonatos com o objetivo de proteger a saúde destas populações.

Quanto às evidências de qualidade metodológica alta, foram apresentados 18 estudos, sendo (1) coorte, (1) avaliação econômica, (6) estudos transversais, (2) séries de casos, (6) estudos qualitativos e (2) revisões narrativas. A coorte demonstrou que adolescentes e jovens que usavam cigarros eletrônicos tiveram maiores chances de progressão para o tabagismo (AOR 11,9 na análise bivariada e de 8,3 na multivariada). A avaliação econômica, realizada em 2014 nos EUA, mensurou a perda de anos de vida em função de diferentes percentuais otimistas de redução de danos, que poderiam ser associadas aos cigarros eletrônicos. Diante das projeções de 95% (1,510 milhões de anos de vida perdidos), 75% (1,550 milhões) e 50% (1,6 milhões), os pesquisadores concluem que os riscos populacionais superam benefícios.

Quanto aos estudos transversais de alta qualidade, um deles encontrou uma maior chance de uso de cigarros eletrônicos por indivíduos de 25 a 39 anos (OR 3,5/2,5), homens (OR 1,22/1,46), que tenham menor percepção de risco relativa a estes produtos (OR 2,8/6,28), tabagistas (OR 33,38/30,82) e ex-fumantes (OR

[153] Nota: a autora principal, Jennifer Margham, e alguns outros autores deste estudo, realizaram publicação de estudo em parceria com o Centro de pesquisa e desenvolvimento da BAT no Reino Unido (*Analytical Development Center and Product Stewardship Service of Global R&D of British American Tobacco* - https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0278691517302508)

9,05/69,33). Outro estudo transversal sobre prevalência, mostrou que 1% dos Italianos faziam uso de cigarro eletrônico, e que destes, 62% o utilizavam de forma dual com cigarros combustíveis.

Foi apresentado estudo sobre a exposição à nicotina e outras substâncias cancerígenas e tóxicas dos produtos de tabaco, comparando fumantes apenas de cigarros convencionais, fumantes e ex-fumantes em uso prolongado de cigarro eletrônico ou com terapia de reposição de nicotina. Não houve diferença com relação ao nível de alcalóides, nicotina e cotinina, entretanto, quanto às nitrosaminas específicas do tabaco, as maiores concentrações foram observadas em pessoas que usam cigarros combustíveis, seguidos por ex-tabagistas, e no grupo que fazia reposição de nicotina, seguido por usuários exclusivos de cigarros eletrônicos. Não houve diferença entre os que faziam uso dual.

Ainda com relação ao uso de cigarros eletrônicos para tratamento, um estudo transversal apontou que usuários de cigarros eletrônicos apresentaram maior frequência em tentativas de parar de fumar (65,1%), do que não usuários (40,1%), além de maior frequência de êxito na cessação do tabagismo 8,2% versus 4,8%. Outro estudo demonstrou que 20% de usuários de cigarros eletrônicos pararam de fumar, contra 10,1% que usaram terapia medicamentosa sem prescrição e 15,4% que não usaram nenhuma terapia.

Um outro estudo transversal de alta qualidade demonstrou que 20% de adolescentes que experimentaram cigarros eletrônicos nunca tinham experimentado cigarros convencionais. Duas séries de casos apresentaram relatos de intoxicações por crianças, uma delas relatou 186 casos de média e alta gravidade em crianças com idade média de 3 anos, ao longo de 6 anos. A outra série de casos demonstra um aumento de 1.492,9% de casos de intoxicações em crianças abaixo de 6 anos, e que crianças expostas aos cigarros eletrônicos (e-líquidos) tem 5,2 mais chances de internação e 2,6 de resultados médicos graves (incluindo óbito) em comparação com aquelas que são expostas aos cigarros convencionais.

Quanto às referências qualitativas de alta qualidade, um estudo laboratorial aponta que lesões endoteliais causadas pelo cigarro eletrônico são semelhantes àquelas causadas pelos cigarros convencionais. Outro estudo qualitativo, que realizou análise publicitária de um cigarro eletrônico, apontou o público jovem como alvo destas ações. Há também estudo laboratorial que aponta a presença de chumbo nos aerossóis dos cigarros eletrônicos, mesmo não sendo listado como componente das serpentinas de aquecimento.

Outro estudo qualitativo detectou e quantificou analitos de interesse entre cigarros eletrônicos, dispositivo controle e cigarros combustíveis, encontrando menos substâncias tóxicas nos dispositivos eletrônicos.[154] Estudo de análise regulatória demonstra que a nicotina dos cigarros eletrônicos é tratada como “veneno” na Austrália, Brunei Darussalam, República Tcheca e Malásia. Outro estudo qualitativo detectou, na internet, a presença de 466 marcas de cigarros eletrônicos e 242 sabores (adicionados mensalmente), no período analisado. Tal fato resulta em mais de 7.700 sabores disponíveis, que podem ser combinados de diversas formas.

Por fim, foram apresentadas duas revisões narrativas, uma recomendando a proibição total de DEF na Índia e a outra sinalizando a ocorrência de respostas oxidativas e inflamatórias em tecidos pulmonares e células epiteliais brônquicas, causadas pelos aerossóis dos cigarros eletrônicos.

Além das evidências apresentadas durante as Audiências Públicas supracitadas, a GGTAB realizou também uma ampla busca de referências, nacionais e internacionais, tanto advindas de literatura científica publicada, quanto originadas de reuniões governamentais internacionais, para contextualizar cenários e avaliar os riscos e impactos dos dispositivos eletrônicos para fumar.

[154] Tanto o autor principal, Poynton, S., quanto os demais que realizaram o estudo, são pesquisadores ligados à BAT.

Consultas Dirigidas

Com o objetivo de continuar o diálogo com os atores envolvidos, a GGTAB, com o auxílio da GGREG, publicou 3 Consultas Dirigidas para promover novo momento de participação social e obter mais informações sobre os Dispositivos Eletrônicos para Fumar (DEF), ainda não obtidas no decorrer do período de elaboração da AIR. As consultas foram realizadas por meio do Formulário *Lime Survey*, com *link* disponível no sítio eletrônicio da Anvisa e prazo de 15 dias para recebimento das contribuições.

Foram realizadas consultas específicas e distintas para: Empresas que comercializam DEF em outros países; Gestores Estaduais e Municipais do Sistema Nacional de Vigilância Sanitária (SNVS) e Pesquisadores ligados à Instituições de Ensino, Pesquisa e Órgãos Governamentais. Os questionários e respostas completas estão disponibilizados no sítio eletrônico da Anvisa: https://www.gov.br/anvisa/pt-br/assuntos/tabaco/cigarro-eletronico.

Seguem as principais informações obtidas em cada uma das Consultas Dirigidas:

Empresas que comercializam DEF em outros países

Esta consulta foi realizada no período de 22 de março a 05 de Abril/2021. Foram realizados questionamentos sobre os produtos comercializados em outros países e a data de início desta comercialização, se estes foram formalmente autorizados por autoridades locais e se há uma regulamentação local para estes produtos e quando passou a vigorar. O objetivo da Anvisa foi entender em que cenário estes produtos iniciaram a sua comercialização, nos diversos países, pois como descrito neste relatório, muitos países sequer regulamentam tais produtos, o que implica em ausência de regras para comercialização, *marketing*, promoção, etc.

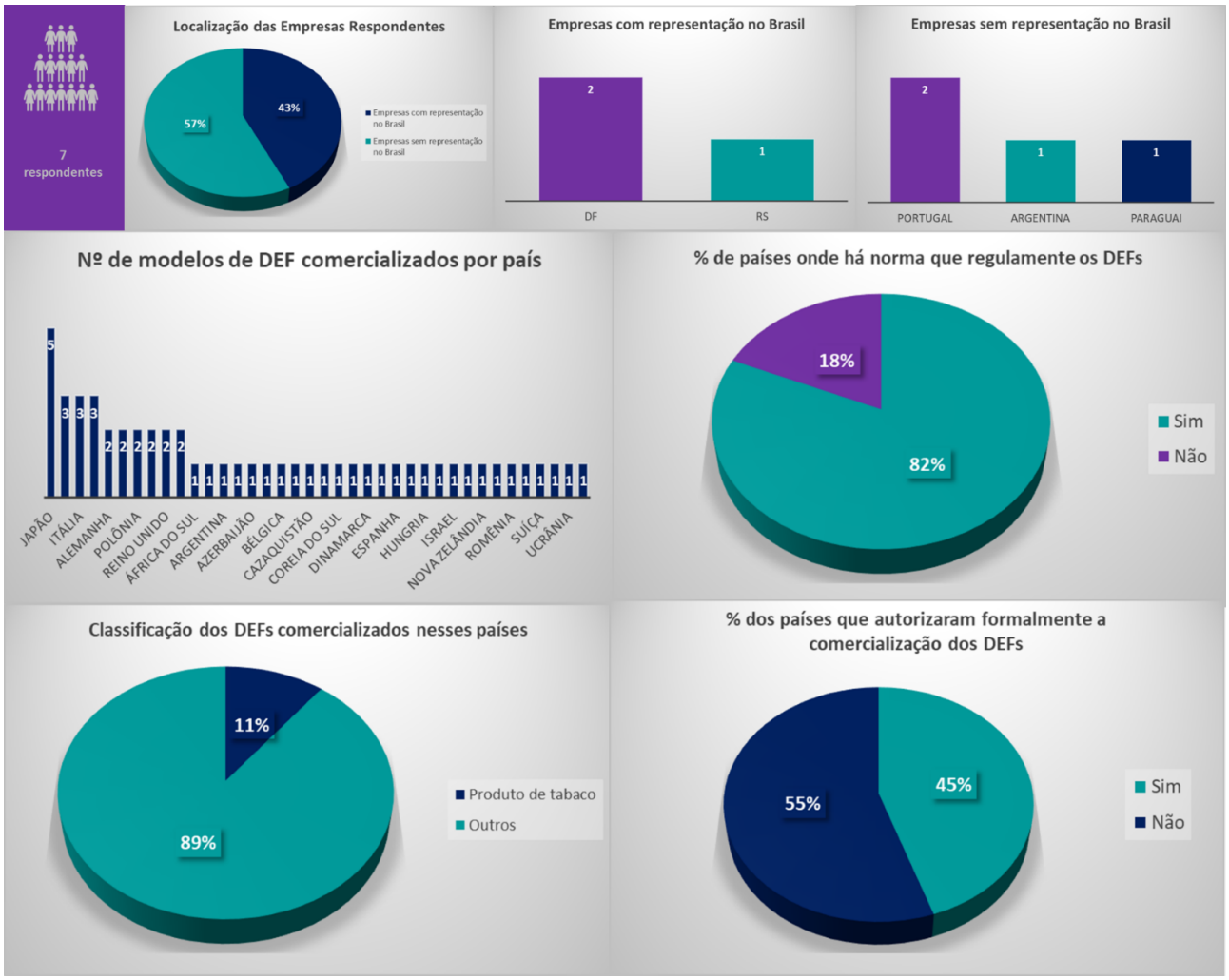
Foram obtidas respostas de 3 empresas com representação no Brasil e de 4 sediadas em outros países. Em uma análise quantitativa total, considerando todas as respostas, foi informado que os DEF possuem registro em 37 países de forma individualizada e na União Européia. A intenção da consulta foi conhecer a situação regulatória na ocasião em que os DEF começaram a ser comercializados em cada um dos países, entretanto, faltaram dados para este detalhamento em diversas respostas.

Com relação às informações quantitativas extraídas do formulário eletrônico, observa-se que dos 38 países nos quais os DEF são comercializados, 82% (31 países) têm norma que regulamenta os DEFs e 18% (7 países) não regulamentam o produto.

Ainda em relação aos 38 países, 89% (34 países) classificam os DEF como outros produtos, com diversas nomenclaturas, e 11% (4 países) os classificam como produto de tabaco.

Quanto à autorização formal de comercialização dos DEFs, 55% (21 países) não autorizaram esta comercialização, mediante avaliação e manifestação quanto ao cumprimento de requisitos pré-estabelecidos, contra 45% (17 países) que efetivamente autorizaram os produtos.

Resultados de partipação na Consulta Dirigida de Empresas que comercializam DEF em outros países



Fonte: *Lime Survey*

Conforme informação obtida por meio de documentações anexadas aos formulários recebidos, 18 países da União Européia (66,6%) exigem apenas uma notificação para que haja a comercialização de produtos de tabaco aquecido, portanto, não há concessão de autorização formal. Dentre eles, destacamos o Reino Unido, Itália, Espanha, França, Holanda, Suécia, Dinamarca, dentre outros. Também não há autorização formal destes produtos no Japão[155], Coréia do Sul, Rússia e Turquia.

Conforme dados apresentados, a comercialização de produtos de tabaco aquecido 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 para estes produtos.

Também não foram observadas autorizações formais para a venda de dispositivos eletrônicos com e-liquídos 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.

Outra importante informação obtida por meio desta consulta dirigida, consiste no fato de que DEF com e-líquidos começaram a ser comercializados em países, antes que houvesse qualquer regulamentação

[155] Japão: foi um dos primeiros países que tiveram comercialização de produtos de tabaco aquecido.

sobre tais produtos, tais como: Estados Unidos, Reino Unido, Polônia, México, Nova Zelândia, Barhein, Alemanha, Hungria e Itália.

Dentre as 4 empresas sem representação no Brasil, 1 é fabricante de e-liquidos e as outras 3 comercializam diversos tipos de DEF. As empresas informaram que comercializam seus produtos em países como EUA, Argentina[156] e Portugal.

Foram observadas ausências de informações sobre as condições de comercialização e regularização de produtos em diversos países onde estes são comercializados, conforme sites dos próprios fabricantes. A empresa Philip Morris Brasil enviou informações somente sobre o produto de tabaco aquecido, comercializado nos Estados Unidos 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). Também 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, segundo site da própria empresa.[157] Em breve consulta à internet foram identificados sites com menção a este produto na República Checa[158], Itália[159] e Nova Zelândia[160], entretanto, não foi possível acessá-los, devido às restrições de acesso impostas pela empresa. Também não foram apresentadas informações sobre o produto descontinuado iQOS Mesh, aparentemente um antecessor do produto iQOS VEEV. Maiores detalhes também não foram obtidos, pois o site apresenta-se bloqueado para acesso de outra localização que não seja o Reino Unido.[161]

Quanto à empresa 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.

A empresa JTI Processadora de Tabaco do Brasil Ltda, durante a consulta dirigida, apresentou informações do produto *Ploom* relativas a 4 países. Entretanto, posteriormente, enviou uma carta à Anvisa relatando não ter havido tempo hábil para a resposta à Consulta Dirigida e apresentando uma lista nominal de mais 11 países, entretanto, sem qualquer informação acerca da regularização, autorização e data de início da comercialização dos produtos.

Diante das informações recebidas por meio desta Consulta Dirigida, percebe-se que DEF começaram a ser comercializados em diversos países, antes que houvesse regulamentação que norteasse a sua comercialização, *marketing*, propaganda, promoção, etc, ou seja, à margem de qualquer controle sanitário das autoridades locais. Além disso, percebe-se que há a comercialização de produtos em países que até o momento não estabeleceram regras para a venda e utilização dos DEF. Desta forma, é importante entender que uma comercialização em diversos países, não significa que esta comercialização está norteada por regulamentações que controlem tais produtos.

---

[156] Argentina: o país proíbe a importação, distribuição, comercialização, publicidade e promoção de cigarros eletrônicos são proibidos desde 2011, por meio da normativa *Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica (ANMAT) - Disposición 3226/11*

[157] PMI – *E-vapor products*: https://www.pmi.com/smoke-free-products/veev-innovating-e-vapor-technology, acessado em 04/06/2021.

[158] iQOS VEEV República Checa: https://cz.iqos.com/en/shop/veev/IQOS_VEEV_SET_CZ.html.*

[159] iQOS VEEV Itália: https://www.veev-vape.com/it/en. *

[160] iQOS VEEV Nova Zelândia: https://nz.iqos.com/shop/buy-iqos/iqos-veev.*

[161] iQOS Mesh: https://uk.iqos.com/mesh-discontinued.*

*acesso indisponível devido à localização Brasileira do IP da máquina.

Outra observação relevante é o fato de que em mais de 50% dos países onde tais produtos são comercializados, não há a emissão de autorização formal da autoridade sanitária local para esta comercialização. Ou seja, quando a indústria do tabaco alega que seus produtos estão presentes em vários países, em mais da metade destes países, de acordo com os dados apresentados nesta consulta dirigida, não há uma manifestação formal das autoridades sanitárias quanto aos produtos comercializados. A simples notificação prévia, como ocorre em países europeus, é diferente de uma análise de registro, com a emissão de relatórios e análise de riscos envolvidos, como acontece nos EUA, por exemplo.

Destaca-se também a falta de informações detalhadas de produtos e países onde são comercializados, constatada por meio das informações recebidas por algumas empresas. Diante disso, sem a prestação de informações completas por parte de fabricantes internacionais, fica difícil entender a situação regulatória destes produtos em cada um dos países. Se estão ou aprovados ou submetidos a alguma regulamentação, ou se a sua comercialização, propaganda, marketing, dentre outras práticas, estão livres de qualquer controle por parte das autoridades locais.

Gestores do Sistema Nacional de Vigilância Sanitária (SNVS):

A consulta dirigida aos Gestores do SNVS teve duração de 15 dias, de 15 a 29 de Março de 2021. O objetivo foi questionar gestores estaduais e municipais de Vigilância Sanitária sobre a atual situação enfrentada com a fiscalização do comércio ilegal e uso não autorizado destes produtos em ambientes coletivos fechados, públicos e privados e ainda os desafios para a fiscalização e controle destes produtos, caso venham a ser autorizados no Brasil.

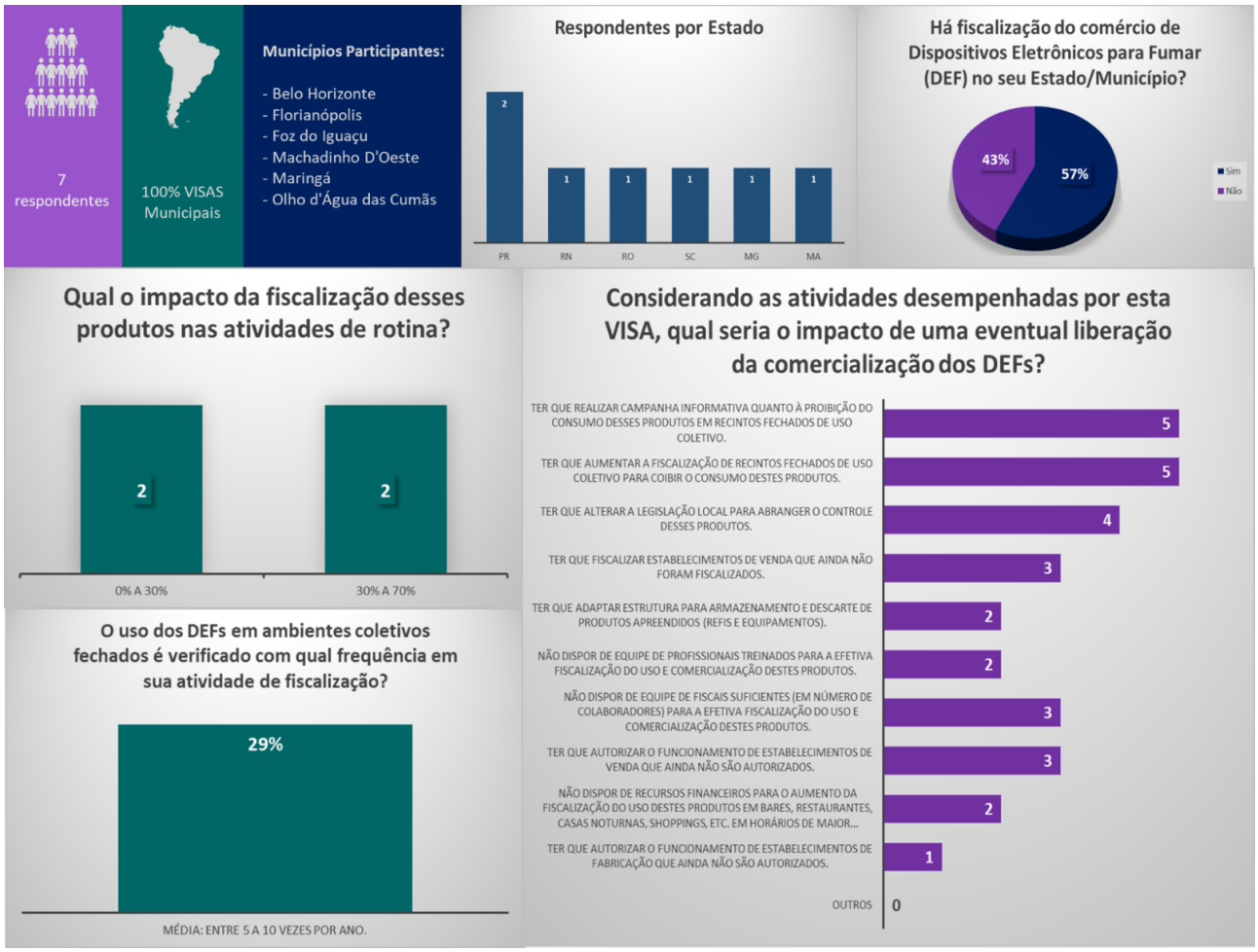
Antes que a consulta fosse disponibilizada, a GGTAB realizou reunião em 26/02/2021 com cerca de 25 de gestores de Visa e representantes do CONASS e CONASEMS, por meio de parceria com a Assessoria do Sistema Nacional de Vigilância Sanitária (ASNVS/ANVISA), para sensibilizar a todos da importância da indicação de municípios-chave, além das capitais, para os quais o link do formulário pudesse ser enviado, objetivando uma maior e mais qualificada participação na consulta dirigida. Após reunião, foram indicados municípios de fronteira e outros que exercem mais efetivamente ações de fiscalização de produtos fumígenos e, diante disso, conforme indicação do CONASS e CONASEMS a ASNVS consolidou uma lista com cerca de 17 municípios e vários destinatários, entre gestores de Vigilância Sanitária de estados e municípios para o envio do link de participação. Além desta lista, o link foi enviado, por meio de grupo de mensagens contendo cerca de 30 gestores.

Incluindo Vigilâncias Sanitárias (Visas) estaduais, das capitais e de municípios selecionados, foram enviados cerca de 40 *emails* aos gestores, com o *link* para o preenchimento do formulário da consulta dirigida. Além disso, mesmo após o fim da consulta dirigida, a GGTAB participou da reunião do Grupo de Trabalho da Vigilância Sanitária (GT-VISA) em 01/04/2021, para divulgar que o tema estava em discussão no âmbito da Anvisa.

Apesar da realização de reunião preparatória e do contato como os municípios selecionados, a participação na consulta dirigida foi aquém do esperado pela equipe técnica da GGTAB, uma vez que foram recebidos apenas 7 formulários (3 capitais), todos de Visas Municipais. Os municípios participantes foram provenientes de 6 Estados: Rondônia, Maranhão, Rio Grande do Norte, Minas Gerais, Paraná e Santa Catarina. Diante disso, 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. Dos57% 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.

Resultados de partipação na Consulta Dirigida dos Gestores do Sistema Nacional de Vigilância Sanitária



Fonte: *Lime Survey*

Ainda nesta consulta dirigida, os Gestores foram questionados sobre os possíveis impactos de um cenário de liberação da comercialização destes produtos no país. Os maiores impactos foram a necessidade de fiscalização de ambientes coletivos fechados públicos e privados e a realização de campanhas de conscientização, seguido da necessidade da concessão de autorização de funcionamento para estabelecimentos que fabricassem e comercializassem tais dispositivos.

Como relatado acima, o baixo número de respostas obtidas do SNVS não possibilita a mensuração adequada do impacto de um cenário onde haja a permissão da comercialização dos DEF no Brasil. Apesar de os respondentes indicarem a provável ocorrência de impacto nas ações de fiscalização, capacitação de equipes, recursos para a realização de ações, dentre outros, tais indícios não pdoem ser extrapolados para todo o SNVS. Diante disso, novos debates com o SNVS são recomendados ao longo das próximas fases do processo regulatório em tela.

2. Consulta Dirigida aos Pesquisadores de Instituições de Ensino, Pesquisa e Órgãos Governamentais:

A consulta dirigida a este público teve duração de 15 dias, de 15 a 29 de março de 2021. O objetivo desta consulta foi obter informações sobre o comportamento da prevalência no Brasil, tanto em relação ao

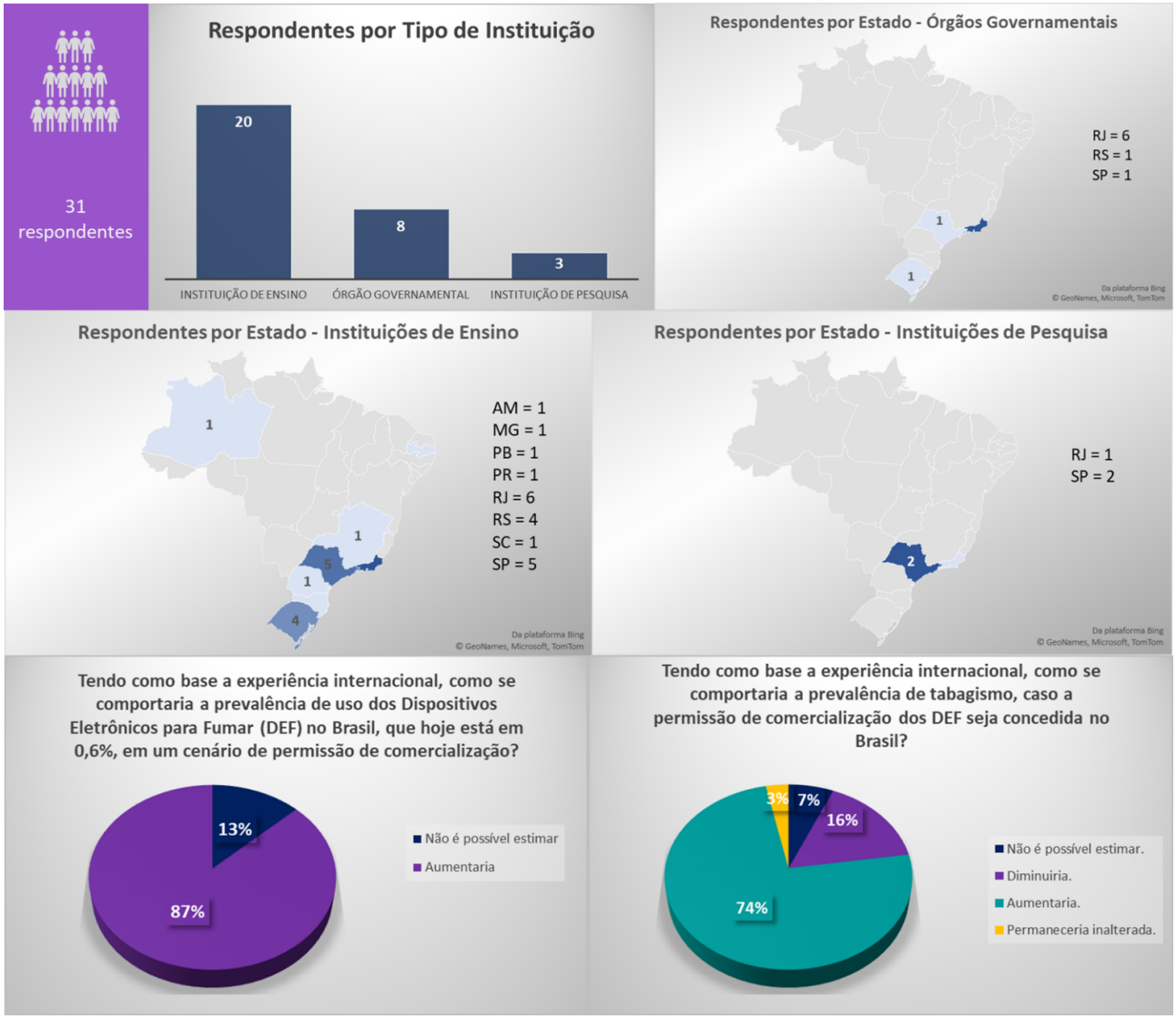
uso de DEF, quanto do tabagismo, em caso de uma eventual permissão da comercialização destes dispositivos no país. Conforme apresentado neste AIR, atualmente a prevalência de uso de DEF no país é de 0,6%.

Foram recebidas 31 contribuições, sendo 20 provenientes de Instituições de Ensino, 3 de instituições de pesquisa e 8 de órgãos governamentais. Das colaborações de Instituições de Ensino, 6 foram oriundas do Estado do Rio de Janeiro, 5 de São Paulo e 4 do Rio Grande do Sul. Das Instituições de Pesquisa, foram recebidas 2 contribuições de São Paulo: sendo 1 do Instituto do Coração do Hospital das Clínicas da Universidade de São Paulo – INCOR e 1 do Eurominotor International Ltda ; além de 1 colaboração do Rio de Janeiro: Centro de Estudos e Pesquisa em Saúde Coletiva da UERJ - CEPESC. Quanto aos Órgãos Governamentais, foram recebidas 3 contribuições do Estado do Rio de Janeiro (2 do INCA e 1 da Secretaria Municipal de Saúde do Rio de Janeiro) e 1 do Estado de São Paulo (Centro de Referência de Álcool, Tabaco e Outras Drogas – Cratod/Secretaria Estadual de Saúde).

Das 31 contribuições recebidas, 87% afirmaram, com base em experiências internacionais, que a prevalência de uso de DEF aumentaria no Brasil, caso houvesse a autorização para a comercialização destes dispositivos. Os demais respondentes (13%) 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, as respostas foram mais heterogêneas. Dos respondentes, 74% estimaram que haveria aumento da prevalência de tabagismo no país, 16% afirmaram que a prevalência diminuiria, 7% disseram que não é possível estimar e 3% apontaram que esta permaneceria inalterada.

Resultados de partipação na Consulta Dirigida dos Pesquisadores de Instituições de Ensino, Pesquisa e Órgãos Governamentais



Fonte: *Lime Survey*

Como embasamento para as afirmações, foram enviados artigos científicos, relatórios, nota técnicas, pesquisas, dentre outros documentos, entretanto, não foram apresentados cálculos com as estimativas de como se comportaria as taxas de prevalências, seja para mensurar o aumento ou a sua diminuição. Destaca-se que muitas das evidências apresentadas já haviam sido consideradas durante a elaboração desta AIR.

Portanto, para que haja o delineamento de um cenário acertivo no país sobre os índices de prevalência do uso de DEF e do tabagismo, em caso de autorização para comercialização dos DEF, é necessário que haja o desenvolvimento de um estudo de prospecção, na tentativa de mensurar e quantificar o impacto da comercialização destes dispositivos.

XI. Estratégia de implementação, monitoramento e avaliação

Para a implementação da Alternativa 2, tendo em vista os diversos agentes afetados, será necessário o delineamento de um plano de ação elaborado após contato e sensibilização das áreas internas da Anvisa e dos demais Órgãos envolvidos. Neste plano estarão descritas as ações a serem realizadas, o cronograma para execução, os prazos, responsáveis e a forma de monitoramento dos resultados das medidas tomadas. Este plano deverá ser 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.

Com relação à normativa para a manutenção da proibição dos DEF, será necessária a 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.

Para o monitoramento dos resultados a serem alcançados com a alternativa 2, os indicadores para cada uma das medidas a serem tomadas devem estar contidos no plano de ação, após a pactuação com cada um dos agentes envolvidos. Outra forma de se mensurar a efetividade da alternativa sugerida é a observação da prevalência do uso de DEF no país, que teve sua mensuração iniciada recentemente por pesquisas mais amplas como o Levantamento Nacional sobre o Uso de Drogas pela População Brasileira, a PNS e o Vigitel.

Não será definido no texto da norma a periodicidade para a revisão do regulamento, mas sim, a periodicidade para a revisão do estado da arte dos DEF. Diante disso, a cada 3 anos deverá ser realizada uma revisão sistemática sobre o conhecimento científico sobre estes produtos, o que não impede que o monitoramento de estudos seja acompanhado de forma permanente. Caso haja uma mudança do entendimento atual sobre os riscos destes produtos, a Anvisa poderá a qualquer momento propor revisão do texto normativo.

Plano de ação para implementação da Alternativa 2

Ação	Responsáveis
Revisão da RDC nº 46/2009, mantendo-se a proibição dos DEF e melhorando o texto normativo	GGTAB
Revisão da RDC nº 81/2008 para a inclusão da fiscalização dos produtos fumígenos derivados ou não do tabaco, incluindo os DEF	GGPAF
Fiscalização em portos, aeroportos, fronteiras e rodovias	Anvisa (GGPAF), Polícias (Federal e Rodoviária Federal) e Receita Federal
Capacitação de agentes de órgãos fiscalizatórios e de repressão (Receita Federal e Órgãos Policiais)	Anvisa (GGTAB)
Capacitação de fiscais sanitários, agentes de saúde e profissionais que atual no controle e tratamento do tabagismo	Anvisa (GGTAB)
Capacitação dos profissionais que atual nos Centros de Informação e Assistência Toxicológica (Ciats)	Ministério da Saúde e Anvisa (GGTAB)
Inclusão dos DEF no Sistema Nacional de Informações Toxico-Farmacológicas (SINITOX)	Ministério da Saúde
Inclusão dos DEF em sistemas de vigilância epidemiológica	
Inclusão de questões sobre DEF em pesquisas populacionais	Ministério da Saúde e INCA
Instauração de inquéritos para a apuração de atos criminosos relativos aos DEF (p. ex. contrabando, uma vez que a importação destes dispositivos é proibida no Brasil), a partir de notificação da Anvisa	Ministério Público Federal e Anvisa
Instauração de Inquéritos em cumprimento à Lei nº 8.078/90 (Código de Defesa do Consumidor)	Ministério Público do Consumidor
Articulação Nacional, em parceria com outros órgãos, para monitorar e agir frente a atos ilegais relacionados aos DEF	

Realização de Análise de Impacto Regulatório (AIR) para verificar a viabilidade de inserção da Nicotina no Anexo I da Portaria SVS/MS 344/98, estabelecendo controles mais restritos para esta substância	GPCON e GGTAB
Inserção dos DEF nas ações de implementação do Protocolo para Eliminar o Comércio Ilícitos de Produtos de Tabaco (Decreto nº 9.516/2018)	CONICQ
Articulação e apoio para as ações de maior controle dos DEF	
Inserção dos DEF em sistemas de inteligência	Polícias (Federal e Rodoviária Federal) e Receita Federal
Desenvolvimento de estratégia analítica para produtos apreendidos	Polícia Federal (Instituto Nacional de Criminalística)
Criação/adaptação de ferramenta que impeça o anúncio de DEF	Sites de e-*commerce*
Identificação e envio dos dados das pessoas/empresas que descumprem as proibições relativas aos DEF à Anvisa	Sites de *e-commerce* e Anvisa
Discussão de ações relativas aos DEF no âmbito do Mercosul e discussões bilaterais com países fronteiriços	Anvisa (Ainte)
Pactuação de ações de fiscalização de produtos fumígenos, derivados ou não do tabaco, incluindo os DEF (roteiro mínimo de inspeção e transferência de recursos), no âmbito da Comissão Intergestores Tripartite (CIT)	Anvisa (GGTAB), SNVS, CONASS e CONASEMS
Realização de campanhas educativas sobre os riscos dos DEF, em especial para crianças e adolescentes	Ministério da Saúde, INCA, Anvisa (GGTAB, ASCOM) e Academia
Inclusão do tema DEF no Programa Saber Saúde	INCA
Inclusão dos DEF nos sistemas de monitoramento existentes	Anvisa (GGMON)
Realização de campanhas de conscientização para o setor regulado	SNVS
Intensificação das fiscalizações das proibições relativas aos DEF	Anvisa (GGTAB) e SNVS
Ação coordenada junto à plataformas digitais de e-commerce	Anvisa (GGFIS e GGTAB)
Recomposição da equipe de especialistas para a Coordenação	Anvisa (GGTAB)
Inserção do tema DEF nas ações da Secretaria Nacional dos Direitos da Criança e do Adolescente (SNDCA)	Ministério da Mulher, da Família e dos Direitos Humanos
Elaboração de plano de comunicação para informação sobre os riscos do uso de DEF (influenciadores digitais, linguagem adequada à crianças e adolescentes, uso de mídias sociais da Anvisa, dentre outras estratégias)	Anvisa (ASCOM e GGTAB)
Criação de espaço no portal da Anvisa para a divulgação de informações sobre os riscos dos DEF, especialmente para crianças e adolescentes	
Elaboração de estratégia para monitorar rede redes sociais em parceria com o Instituto de Comunicação e Informação Científica e Tecnológica em Saúde (ICIQT/Fiocruz)	Anvisa (ASCOM, GGTAB) e Fiocruz (ICIQT)
Inserção do tema DEF na grade curricular do ensino fundamental e médio	Ministério da Educação
Elaboração de material informativo sobre DEF e demais conteúdos sobre o tema para as Escolas	
Capacitação de professores em parceria do Ministério da Saúde e Secretaria Nacional de Políticas sobre Drogas (SENAD)	Ministério da Educação e

	Ministério da Justiça e Segurança Pública
Inserção dos DEF nas ações para implementação da nova Política Nacional sobre Drogas - lícitas e ilícitas (Decreto nº 9.761/2019)	Ministério da Justiça e Segurança Pública
Inserção da prevenção do uso de DEF nas ações da Secretaria Nacional de Cuidados e Prevenção às Drogas (Senapred)	Ministério da Cidadania
Inserção dos DEF no Observatório Brasileiro de Informações sobre Drogas (OBID)	

X. Identificação e definição de efeitos e riscos

De acordo com o Guia da Secretaria de Advocacia da Concorrência e Competitividade (SEAE/ME), que indica a norma ABNT NBR ISO 31000:2018, a condução de uma análise de gestão de risco deve seguir algumas diretrizes. De acordo com a norma, o processo consiste em 3 principais ações, a identificação, a análise e a avaliação dos riscos.

Neste capítulo vamos avaliar a Alternativa regulatória 2, discutindo os principais riscos intrínsecos à referida alternativa, não apenas sobre o ponto de vista dos efeitos e riscos relativos à edição, alteração ou revogação do ato normativo vigente que trata dos DEF - RDC nº 46/2009.

A Alternativa 2 consiste na "*Manutenção das proibições estabelecidas pela RDC nº 46/2009 e aprimoramento do instrumento normativo, acompanhada da implementação de ações adicionais não normativas*".

Identificação do risco	Análise	Avaliação
Revisão do texto da RDC nº 46/2009	A elaboração, revisão e publicação de Resoluções da Diretoria Colegiada da Anvisa são atos da Agência, que independem de pactuações externas com outros órgãos, uma vez que a Anvisa possui autonomia para regulamentar produtos sujeitos à Vigilância Sanitária, conforme previsto pela Lei nº 9.782/99.	**Ausência de risco**, uma vez que a Anvisa é um órgão independente para a edição de resoluções sanitárias, não dependendo de outros Órgãos para tal ato.
Remoção do art. 2 da RDC nº 46/2009, que impossibilita a petição de registro dos DEF, por falta de sustentação técnica para a introdução destes produtos no mercado brasileiro. Inclusão da proibição da "fabricação", no art. 1 da RDC nº 46/2009, para que não reste dúvidas da intenção dos	A indústria do tabaco apresenta histórico de judicialização de medidas sanitárias, diante disso, **há risco de judicialização**, caso haja a manutenção da proibição dos DEF no país, conforme indicado pela Alternativa 2. A judicialização também pode ocorrer devido à impossibilidade de peticionamento de registro dos DEF, por supressão do art. 2 da RDC nº 46/2009.	**Há risco de judicialização**, entretanto, a IT judicializa inúmeras normativas relativas ao controle do tabaco, pratica nacional e internacionalmente conhecida, independente de haver ou não argumentos técnicos contra as referidas normas. Portanto, mesmo diante deste risco, a Anvisa não deve ser furtar a cumprir a sua missão de proteger a saúde da população. Para **mitigar** os riscos, recomenda-se a submissão do texto à consulta pública, para amplo debate com a sociedade. Onde argumentos favoráveis e contrários poderão ser recebidos, avaliados e respondidos pela Anvisa.

reguladores quanto às proibições.	Atualmente, não há fabricação de DEF no país, até porque a sua comercialização é proibida pela RDC nº 46/2009. Portanto, a inclusão desta palavra, para maior clareza e abrangência das proibições estabelecidas, não gerará impacto algum ao mercado lícito.	Para **tratar** os riscos, deve estabelecer junto à Procuradoria Federal junto à Anvisa ações estratégicas para municiar o poder judiciário de informações técnicas e justificativas para a manutenção da proibição dos DEF e o impedimento de petição de registro destes produtos, de maneira a evitar sentenças favoráveis ao Setor regulado, proferidas a partir de alegações inverídicas da IT.
Revisão da RDC nº 81/2008, para que haja inspeção de produtos fumígenos (inclusive DEF) em portos, aeroportos e fronteiras	A revisão da RDC nº 81/2008 é uma prerrogativa da Anvisa e a inclusão de destaque para a inspeção de produtos fumígenos, incluindo os DEF, é uma ação sanitária importante para o controle destes produtos. A obrigatoriedade de fiscalização de produtos fumígenos em portos, aeroportos e fronteiras está estabelecida no texto da Lei nº 9.782/99, portanto, dentro das atribuições da Anvisa.	**Ausência de risco**, uma vez que a publicação da revisão desta RDC regulamentará o cumprimento de uma obrigação legal da Anvisa, resultará em um maior controle sanitário destes produtos e não impactará em atividades lícitas executadas pelo Setor Regulado.

Ademais, 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.

Conclusão

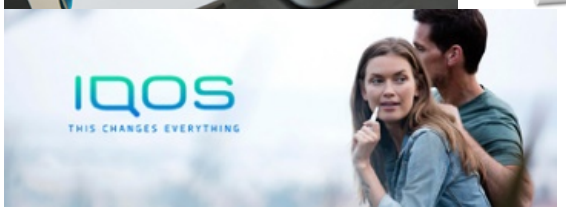
Diante de todas as evidências científicas obtidas, do panorama internacional e dos diversos riscos atribuídos ao uso dos DEF, quais sejam: imensa variedade de equipamentos e e-líquidos, o que impossibilita que haja estudos para toda a variedade possível de customizações dos conteúdos destes produtos; possibilidade de uso de drogas proscritas; aumento do risco de iniciação de jovens e adolescentes ao tabagismo; alto potencial de dependência; uso dual; toxicidade; danos à saúde (pulmonares, cardiovasculares, neurológicos, dentre outros); ausência de estudos de longo prazo; possibilidade de impactos negativos nas políticas de controle do tabaco; ineficácia para a cessação; alta prevalência de uso em países que permitem tais produtos, em especial por crianças, adolescentes e adultos jovens; risco de *marketing* e propaganda indevida destes produtos, como demonstrado em diversos outros países e ausência de estudos que comprovem que estes produtos causam redução de danos à saúde, tanto no aspecto individual, quanto coletivo.

Diante do exposto, a GGTAB sugere a adoção da Alternativa Regulatória 2 para o enfrentamento do problema regulatório e alcance dos objetivos pretendidos, apresentados neste AIR mantendo-se a proibição da comercialização, importação, propaganda destes produtos no Brasil, aliada à adoção de medidas regulatórias não normativas.

Anexo I

Exemplos de dispositivos eletrônicos para fumar – Produtos de Tabaco Aquecido

Ano	Nome	Fabricante	Imagens[cccxcccxi–cccxii]
1988 - 1989	Premier	R.J. Reynolds Tobacco	
1996 - 2008	Eclipse	R.J. Reynolds Tobacco	
1998 - 2006	Accord	Philip Morris	
2007 - 2008	Heatbar	Philip Morris	
2007	Ploom	Pax	

2013	Ploom - global	Japan Tobacco International e Pax Labs	
2014	Revo	R.J. Reynolds Tobacco	
2014	IQOS	Philip Morris	
2015	iFuse	British American Tobacco	

2016	Glo	British American Tobacco	
2016	Ploom Tech/ Ploom Mevius	Japan Tobacco International	
2017	Lil	KT&G	

Anexo II

Estratégias da Indústria do Tabaco para a promoção dos DEF

Festas, eventos e espaços promocionais - iQOS

https://www.youtube.com/watch?v=KIBF8S0hxQY – Albânia (04/2019)
https://www.youtube.com/watch?v=URBLgucQIaI - Romênia (postado em 13/02/2019)
https://www.youtube.com/watch?v=OEtYLVp3sCk - Sofia – Bulgária (19/01/2019)
https://www.youtube.com/watch?v=mz8WSKbsyYQ – IQOS Event (21/06/2018))
https://www.youtube.com/watch?v=6Ct-_rAaC2k - Tókio - Japão (26/08/2015)
https://www.youtube.com/watch?v=DmOCp10gYRs - (IQOS Space) (postado em 18/08/2016)
https://www.youtube.com/watch?v=PfNmNv_DgJE – Johannesburg – África do Sul (postado em 05/12/2018)
https://youtu.be/iz5d0vzQV0w - Praga - República Checa (15/12/2018)
https://www.youtube.com/watch?v=es6yGs_6qr8 – Ucrânia (postado em 25/02/2019)
https://youtu.be/q9nifyoiYtk - local não identificado – (postado em 22/08/2018)
https://youtu.be/npm8vHq8K-E - IQOS Spaces - IQOS Embassy - Torino – Modena – Roma – Milão – Bolonha
https://www.youtube.com/watch?v=4Rsqmbcaopg – Espanha – postado em 15/02/2018
https://www.youtube.com/watch?v=QiJVSwGuaqg – Albânia – postado 26/04/2019
https://www.youtube.com/watch?v=BgoJQwFs99A - Promoção em feira *Resonance Electric* Show https://resonance.ro/evenimente/ – Iasi – Romênia – (local onde havia criança) - postado em 12/05/2019
https://www.youtube.com/watch?v=D47Nh3fTEhk – Bolonha – Itália
https://www.youtube.com/watch?v=Rqb66FT_PHk – *prive event* – Armênia
https://www.youtube.com/watch?v=XnLp-LO8494 - https://www.youtube.com/watch?v=dDVbBYcTmqE - https://www.youtube.com/watch?v=VrcskjuVslk Hamburg – Alemanha (14/11/2018)
https://youtu.be/KTSThOZOWZY – Bulgária – (postado em 04/08/2019)
https://www.youtube.com/watch?v=zwZeN14u6Jo - GP Formula 1 do Japão em 2017
https://youtu.be/9T-pVf3T3zw - Sevilha (postado em 06/09/2017)
https://youtu.be/0sKVg67adQY - Leste Europeu - postado em 23/11/2018
https://youtu.be/AC90dJmE7NY - Japão - evento IQOS3 registrado de 2'35" a 4'35", com fala do CEO da PMI dizendo do glamour do produto- (Postado em 28/10/2018)
https://youtu.be/WgwKYFtGFsI - Munique - Alemanha (21/03/2018)
https://youtu.be/fDvIP91IbxY - Itália - (postado em 19/02/2016)
https://youtu.be/TvlpHM9TAj0 - Curacao (22/12/2017)
https://qreator.ro/ - espaço do IQOS criado em Bucareste/Romênia para produções artísticas, culturais, convivência, etc. Há espaços destinados à exposição dos produtos IQOS.
https://youtu.be/9245hB9mOWY - exemplo de utilização do espaço Qreator na Romênia – Preview Balkanik Festival - (postado em 01/09/2018)
https://www.youtube.com/watch?v=YQC44UL5f5s – exemplo de utilização do espaço Qreator na Romênia – evento RED by Rodica Cioranica – lifestyle magazine (postado em 29/10/2018)
https://www.facebook.com/ENTER.CO/videos/1676618529021376/?t=519 – Colômbia - registro de promoção do IQOS no evento Estereo Picnic 2017 (trecho 6'45" à 7'32")
https://www.enter.co/especiales/futuro-sin-humo/ideas-falsas-y-verdades-sobre-tabaco-calentado/?fbclid=IwAR1VtnaU7dIJNxYNFnDNTw_9v2Ibg7MrKPID-HkTnGvV4UnrQatouffbLF8 – uso de portal de comunicação como estratégia para promover o produto na Colômbia.
https://youtu.be/fPRaz3Qeu5Q - IQOS e Marie Claire - Rússia (postado em 25/10/2016)
https://youtu.be/rvyrSOGcORM - IQOS quiosque - Shopping em Torino (postado em 25/05/2018)

https://www.creativelabs.co.il/portfolio-items/philipmorris-iqos/ - loja e espaço criativo em Tel Aviv – Israel
https://www.youtube.com/watch?v=cXt_4_zC-nA – Guatemala (postado em 22/05/2019)
https://www.youtube.com/watch?v=0KLd___WKsM – Madrid (postado em 29/03/2019)
https://www.youtube.com/watch?v=nAjvx1TUI2Y e
https://www.youtube.com/watch?v=y4UTSL77s7w– Romênia – propaganda em display de um prédio (postado em 02/10/2017)
https://www.youtube.com/watch?v=0XtUeZqtIJk – Brasil – propaganda indireta do produto IQOS - (postado em 08/10/2019)
https://www.efeagro.com/noticia/juez-promocion-philip-morris-iqos/ - proibição judicial de realização de propaganda em Madrid.

Vuse

https://www.youtube.com/watch?v=2ZChogqdVo4 – Feira de produtos eletrônicos – (publicado em 10/01/2014)

Blue

https://youtu.be/tHPU2gR_RiI - propaganda em TV Ad (postado em 29/03/2012)
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/Bm83J7rBivI/?tagged=nuitsociale (post de 26/08/2018)

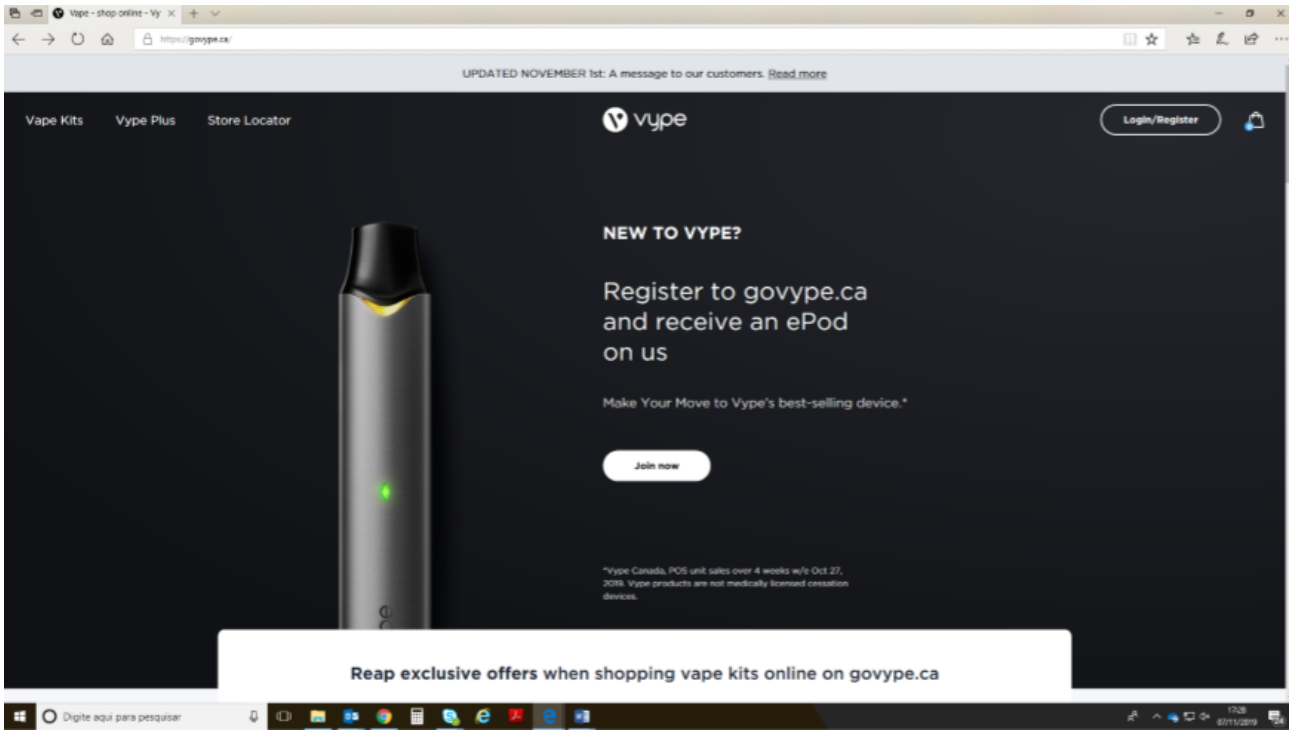
Electric Castle Music Festival, Romania, July 20, 2018, https://www.instagram.com/p/BlchRZ9j-Ml/?tagged=electricyou

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

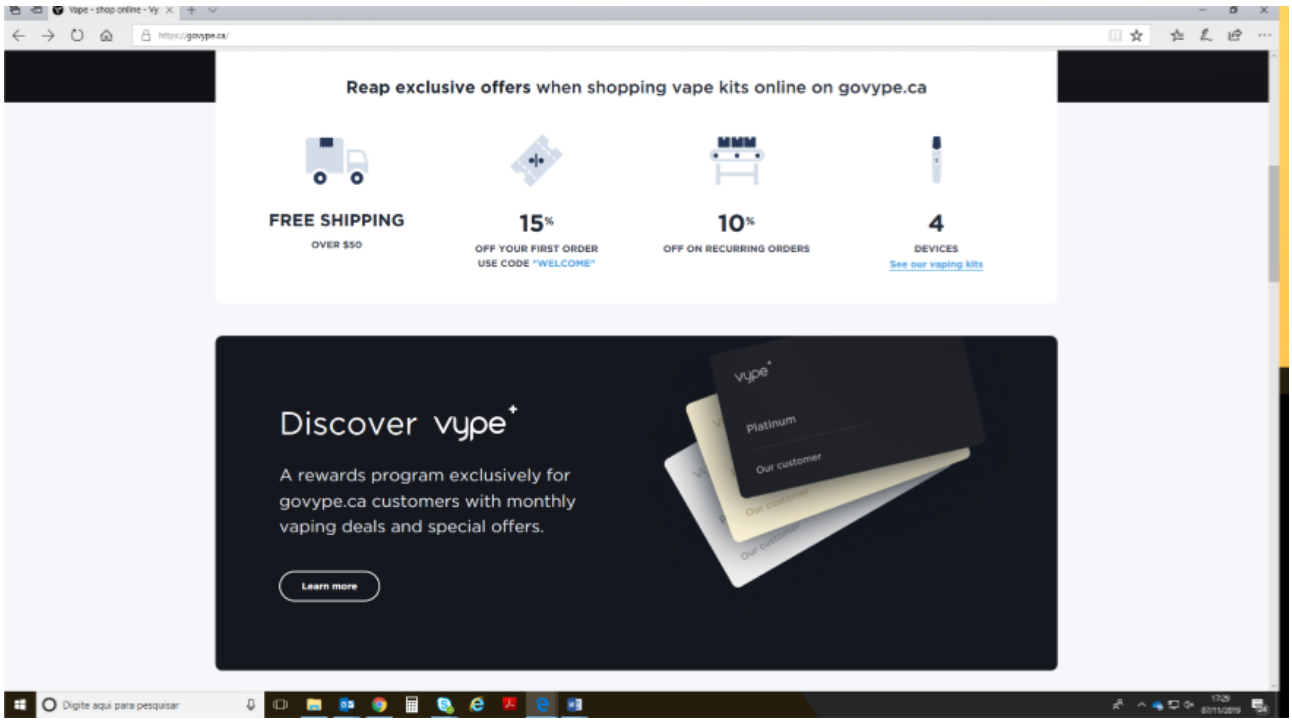
Vype

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

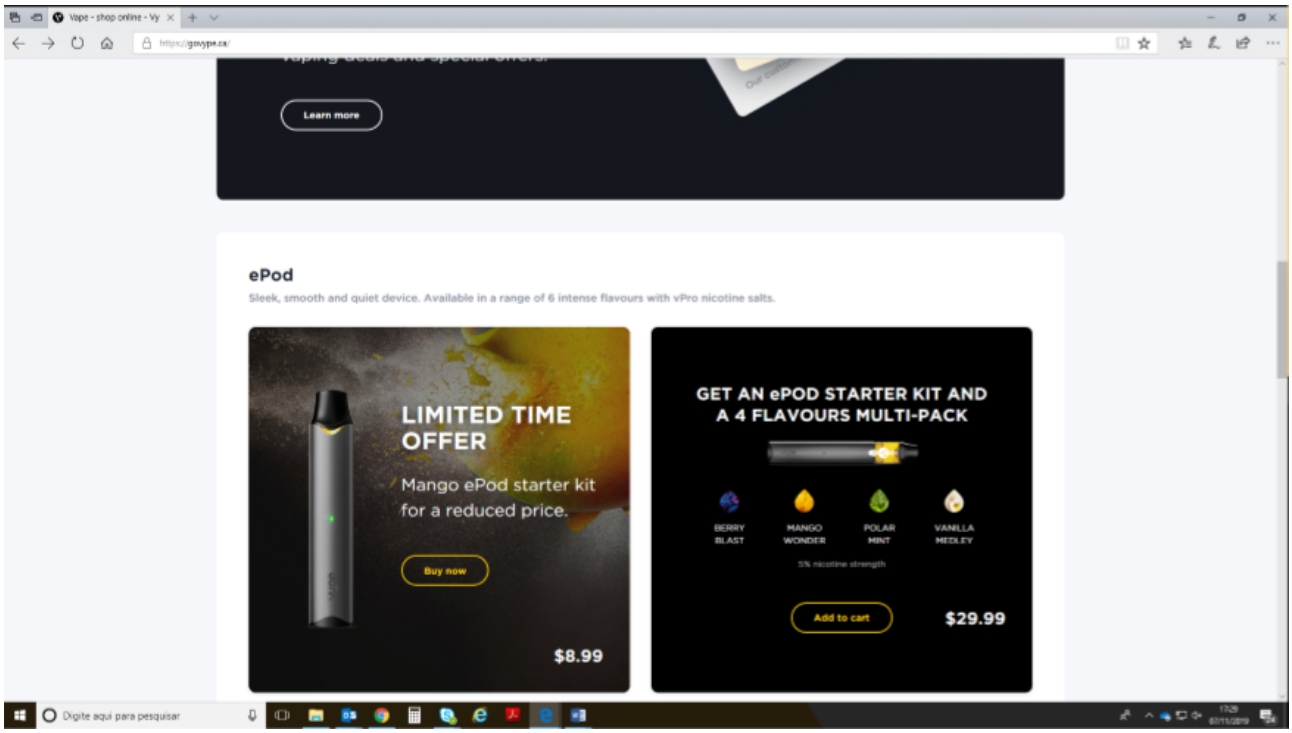
Recebimento de produto após cadastro: https://govype.ca/



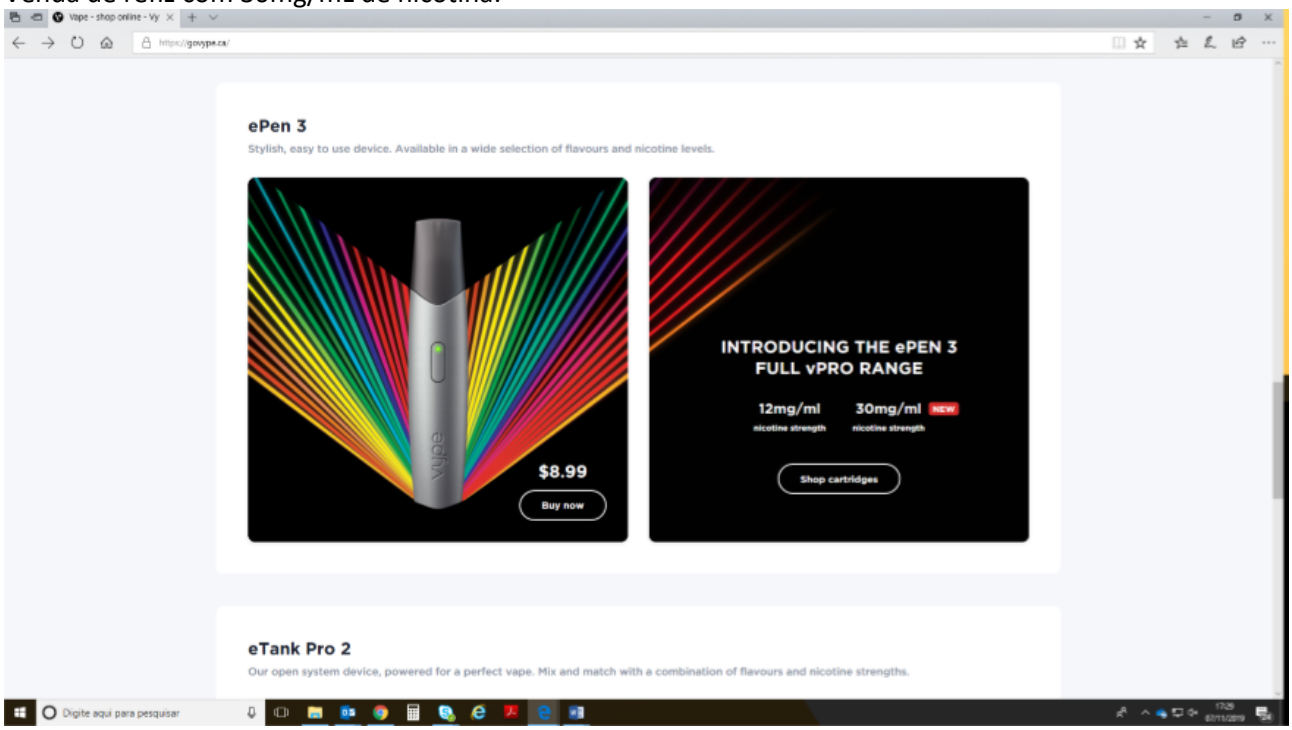
Programa de fidelidade: entrega grátis e descontos



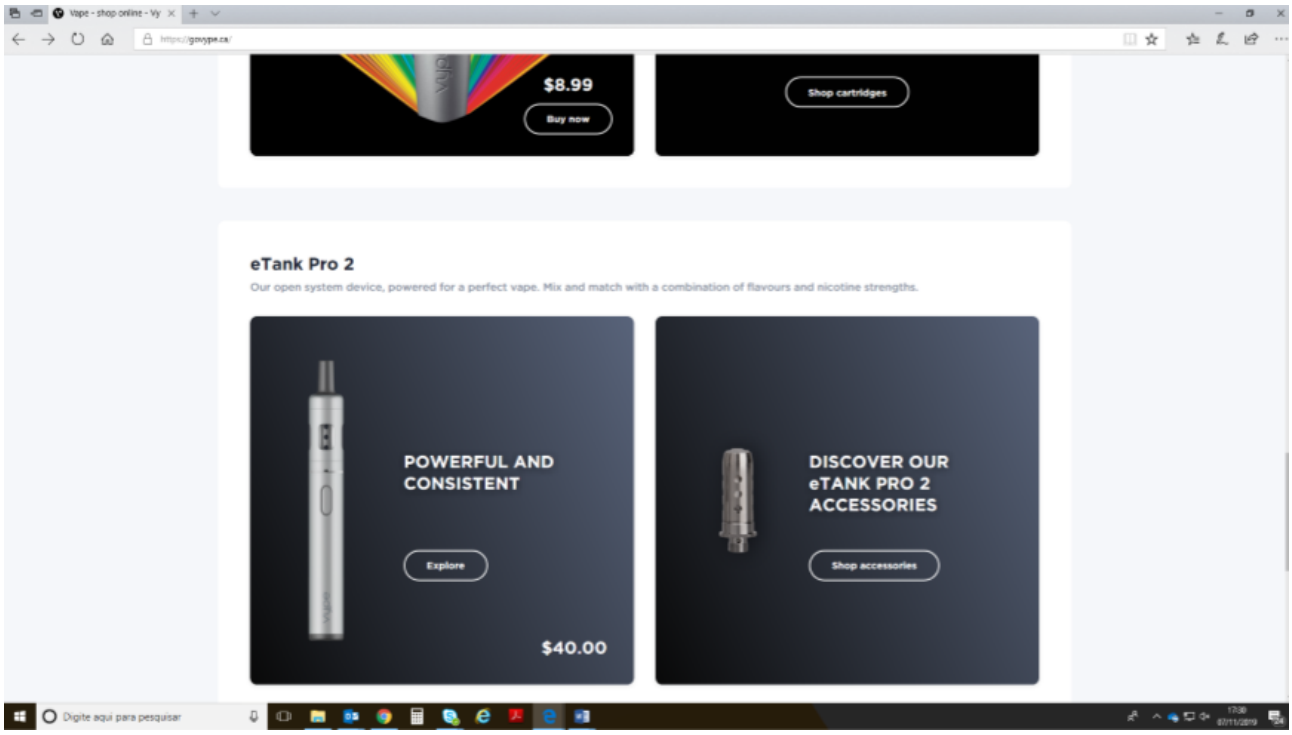
Descontos e escolha de aditivos:



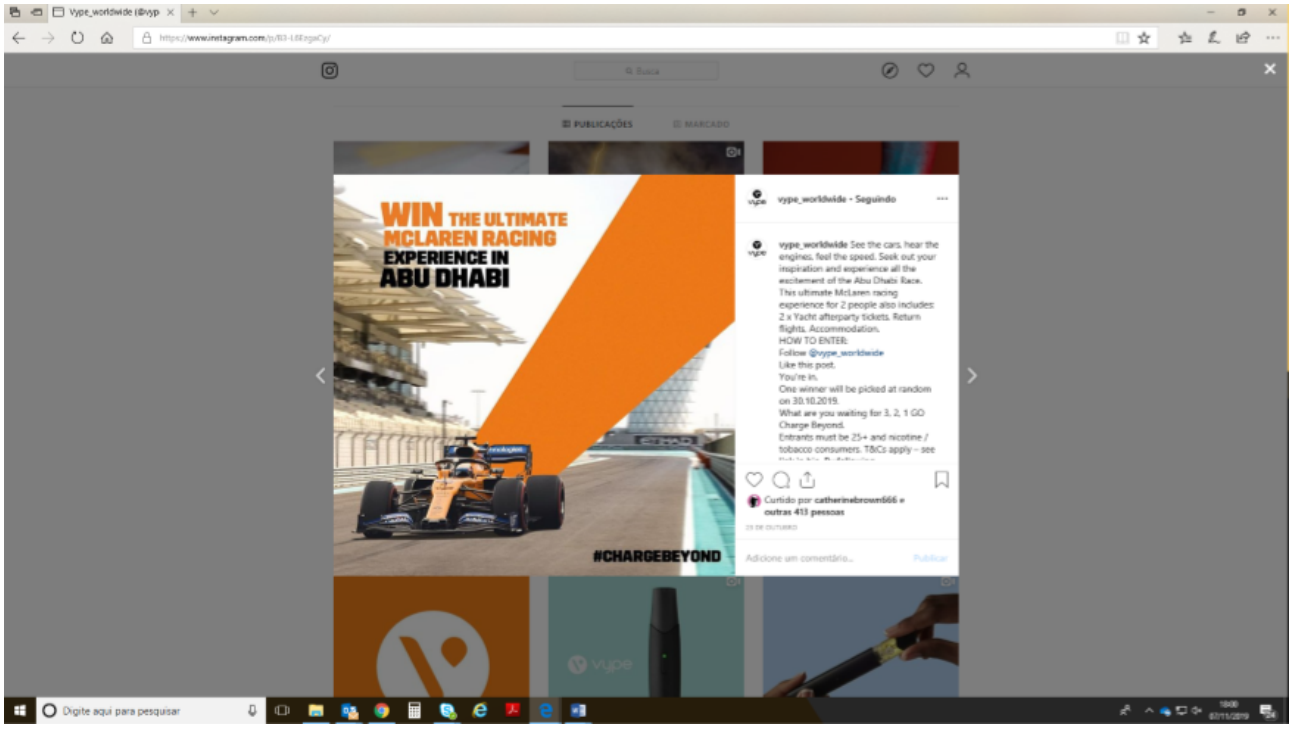
Venda de refiz com 30mg/mL de nicotina:

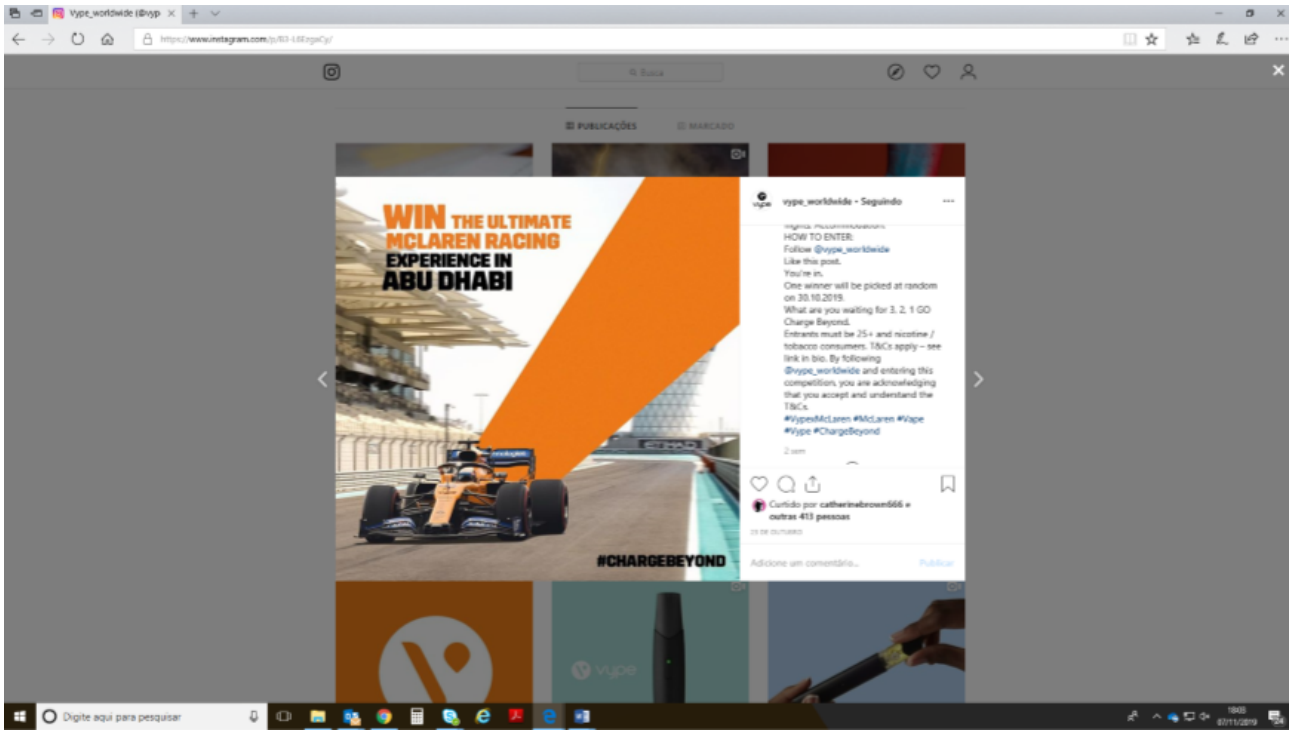


Promoção do produto de sistema aberto "tanque", e acessórios, como mais poderoso e consistente:

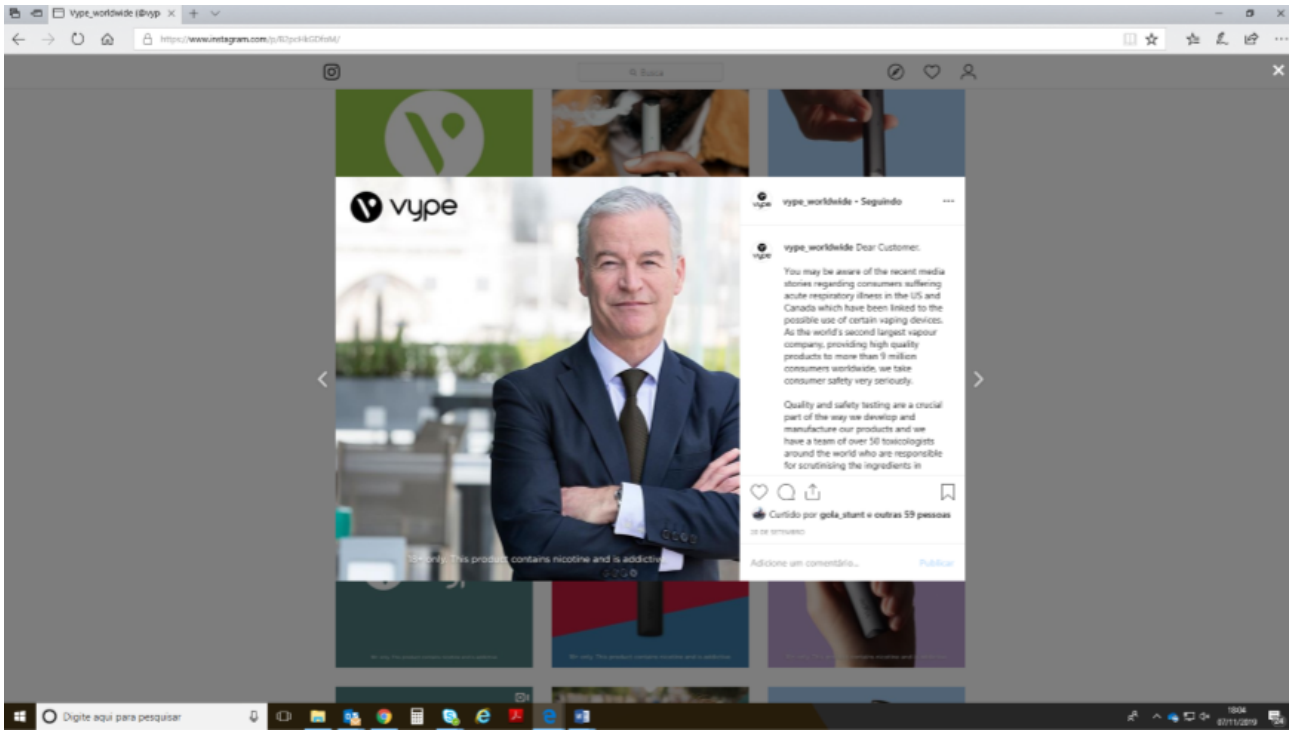


https://www.instagram.com/p/B3-L6EzgaCy/ - promoção de ida ao GP de Fórmula 1 de Abu Dhabi - MCLaren

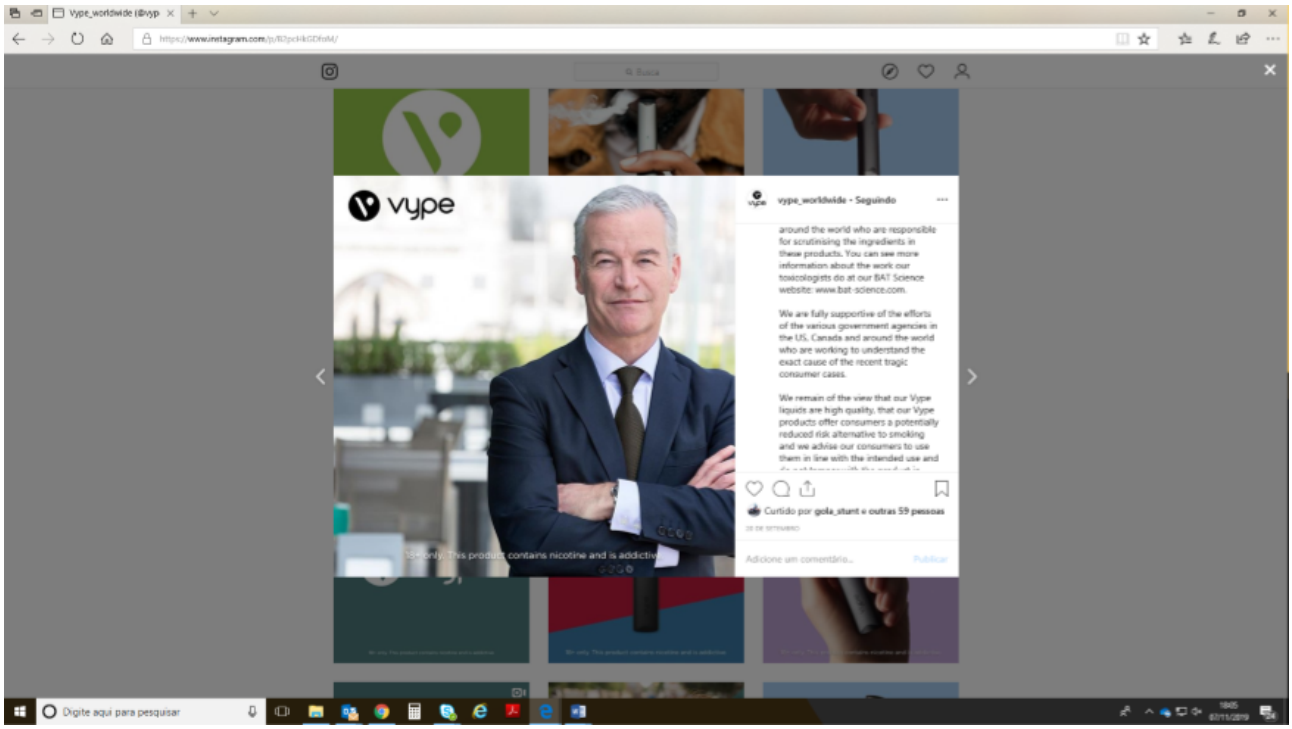




Informações sobre a qualidade do produto, em contrapartida aos casos de EVALI registrados por DEF no Canadá.

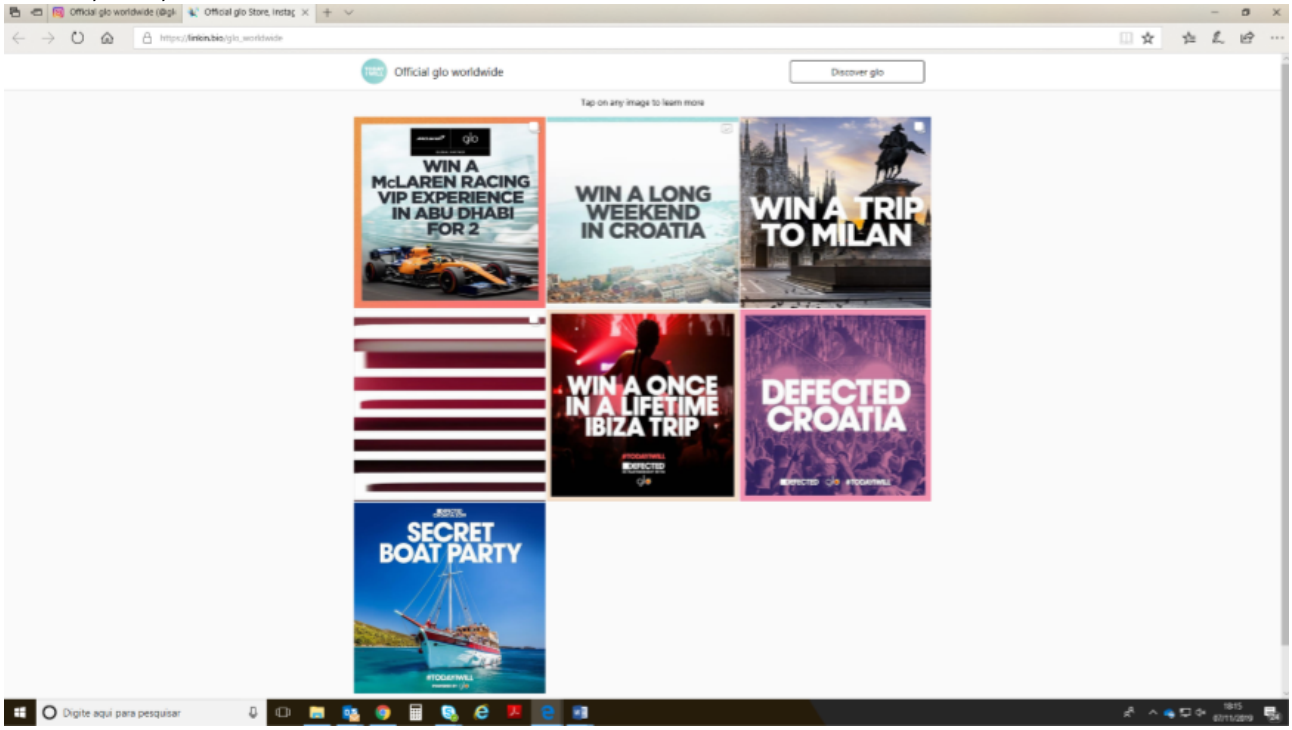


Promoção do produto como sendo de risco reduzido:

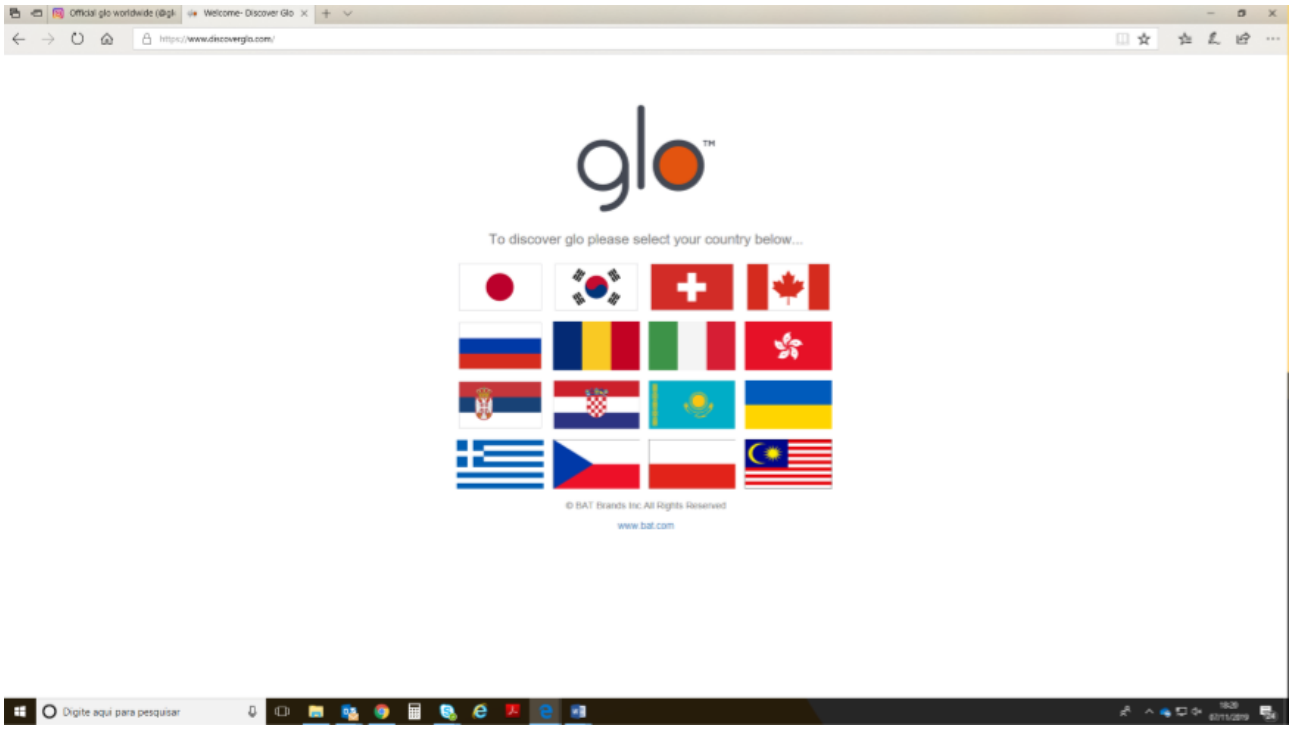


Glo

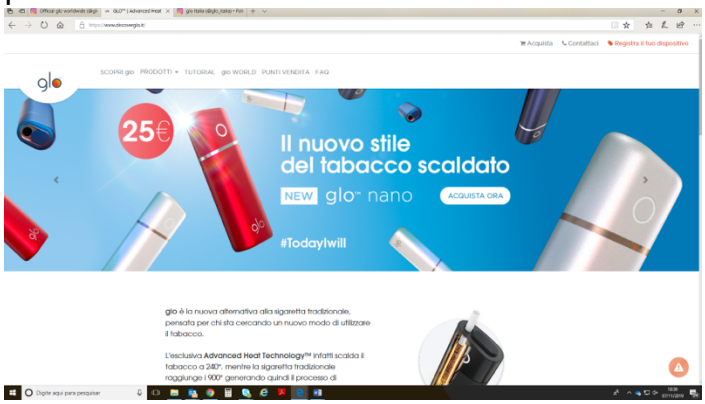
https://linkin.bio/glo_worldwide - promoção de viagem para Abu Dhabi, fim de semana na Croácia, viagem à Milão, Ibiza, dentre outras.



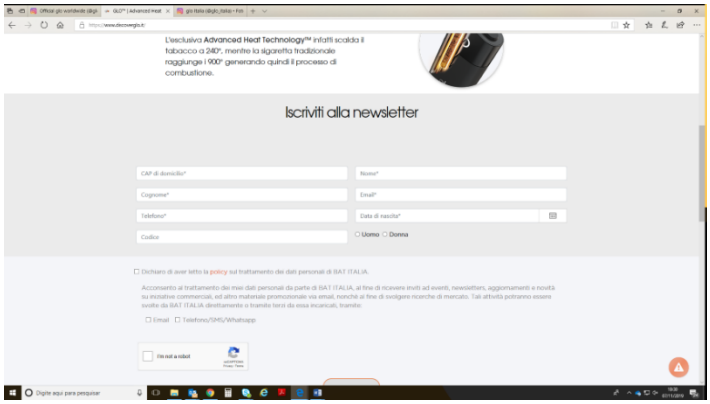
https://www.discoverglo.com/



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



Cadastro para recebimento de *newsletter*:



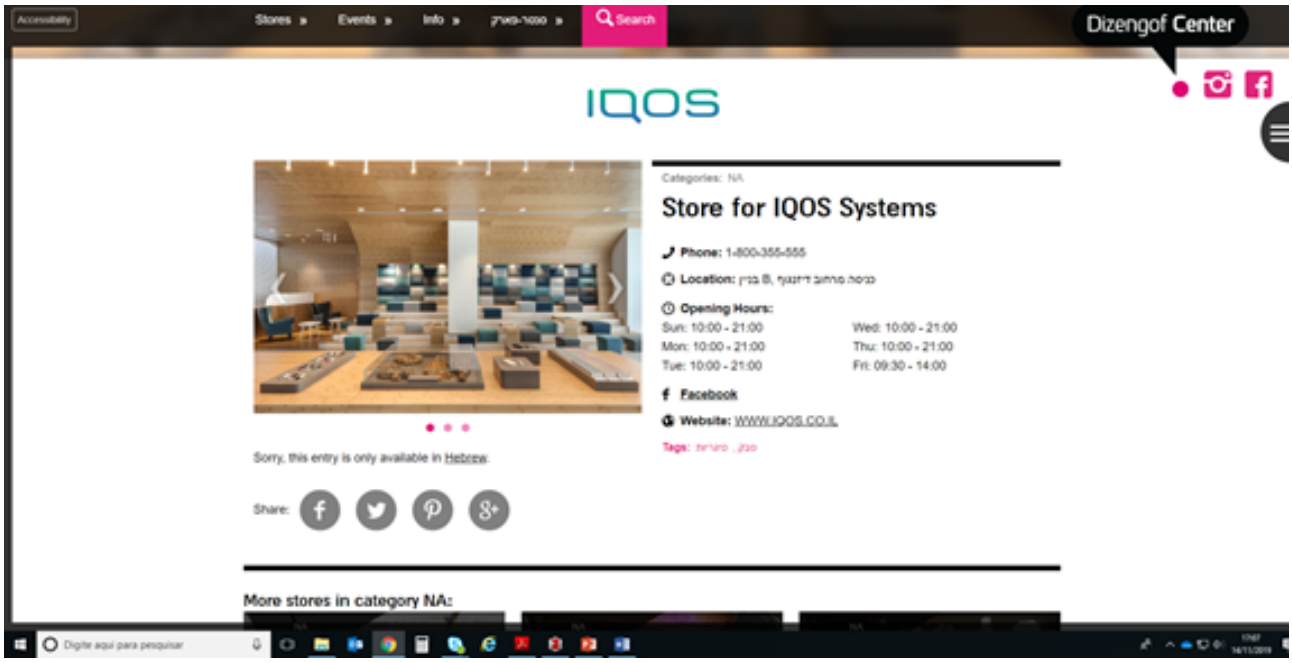
Lojas e espaços de venda

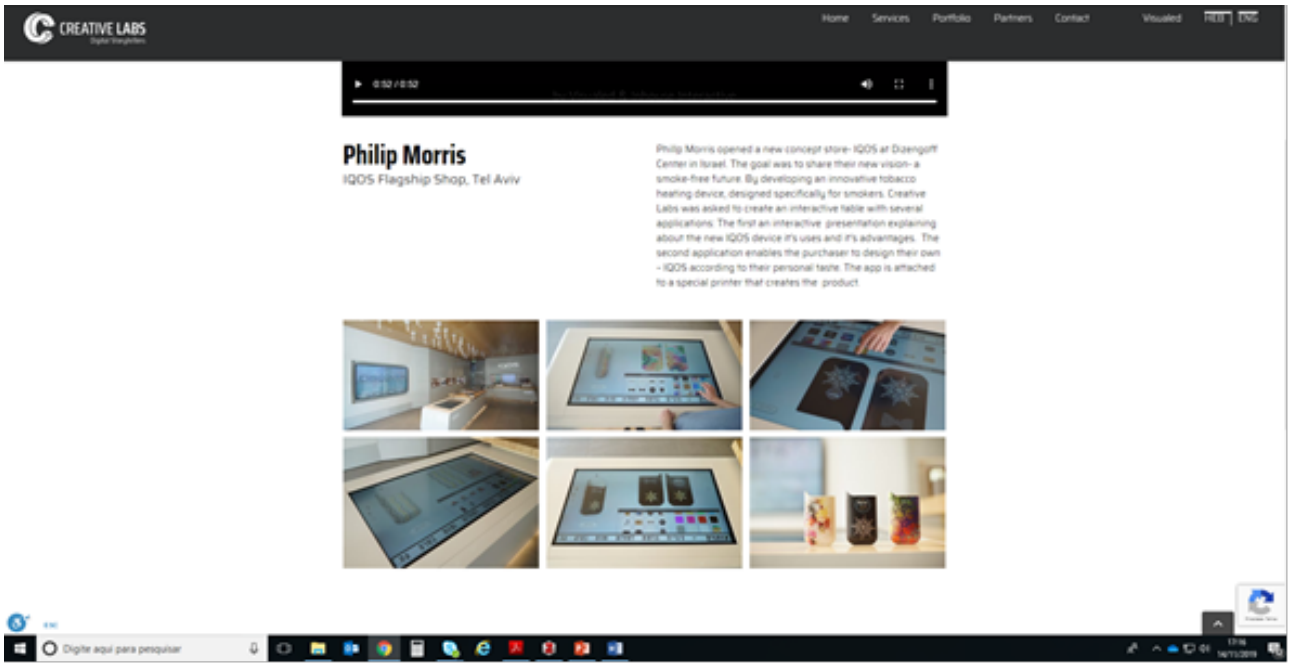
Propaganda em rua da Itália: https://www.instagram.com/p/BqsYmU0n7ct/ (post 27/11/2018)

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.



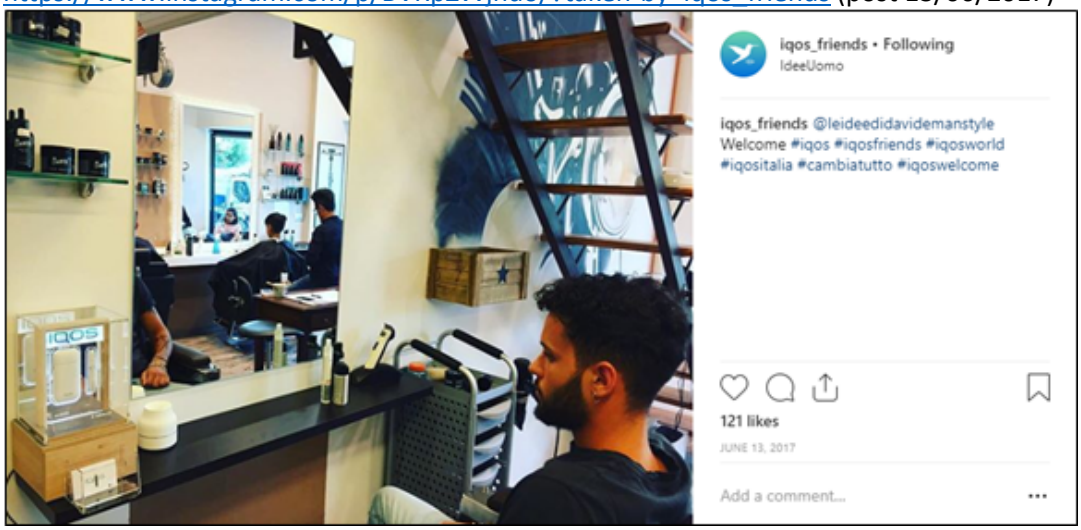


Loja iQOS na Palestina - https://www.facebook.com/Arco.Palestine/posts/iqos-store-palestine/1494143234032701/

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

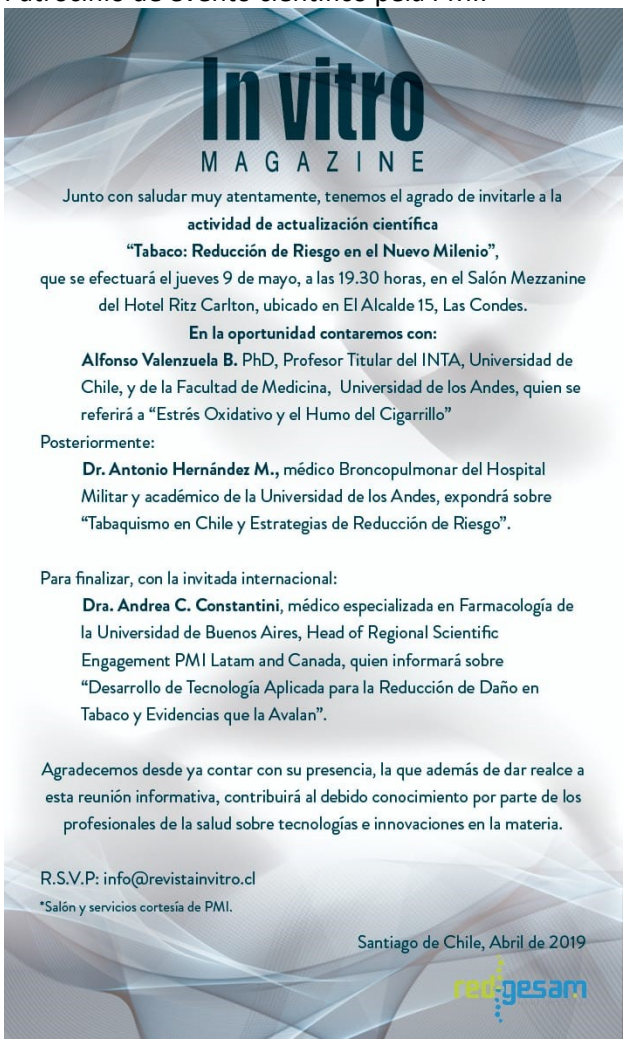
Smida Jazz Festival, Romania, Instagram “story” post, August 21, 2018, https://www.instagram.com/iqos.stories/.

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] 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.

[xliv] 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.

[xlv] 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.

[xlvi] 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.

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

[xlviii] 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.

[xlix] 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.

[l] 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.

[li] 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.

[lii] Krüsemann et al.

[liii] 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.

[liv] 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.

[lv] 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.

[lvi] 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.

[lvii] 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.

[lviii] 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.

[lix] 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.

[lx] 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.

[lxi] 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.

[lxii] 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.

[lxiii] 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.

[lxiv] 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.

[lxv] 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.

[lxvi] 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.

[lxvii] 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.

[lxviii] 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.

[lxix] 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.

[lxx] 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.

[lxxi] 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/.

[lxxii] 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.

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

[lxxiv] 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.

[lxxv] Harvanko et al.

[lxxvi] 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.

[lxxvii] 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.

[lxxviii] 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.

[lxxix] 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.

[lxxx] Cataldo e Malone.

[lxxxi] Cataldo e Malone.

[lxxxii] 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.

[lxxxiii] 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.

[lxxxiv] Kozlowski e O'Connor.

[lxxxv] 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.

[lxxxvi] 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.

[lxxxvii] 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/.

[lxxxviii] 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.*

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

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

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

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

[xciii] 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.*

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

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

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

[xcvii] Martin Jarvis e Clive Bates.

[xcviii] Martin Jarvis e Clive Bates.

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

[c] Bethesda.

[ci] 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.

[cii] 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.

[ciii] 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/.

[civ] Universidade de Waterloo et al.

[cv] Universidade de Waterloo et al.

[cvi] 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.

[cvii] 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.

[cviii] 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.

[cix] 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.

[cx] 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.

[cxi] 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.

[cxii] 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.

[cxiii] 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.

[cxiv] 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.
[cxv] 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.

[cxvi] 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.

[cxvii] 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.

[cxviii] 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.

[cxix] 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.

[cxx] 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.

[cxxi] 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.

[cxxii] 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.

[cxxiii] 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.

[cxxiv] 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.

[cxxv] 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.

[cxxvi] 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.

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

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

[cxxix] 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.

[cxxx] 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.
[cxxxi] 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.

[cxxxii] Laura Augusta Barufaldi et al., "Cigarros eletrônicos e implicações para iniciação, recaída e cessação do tabagismo convencional: três revisões sistemáticas com metanálise", in *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.

[cxxxiii] 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.

[cxxxiv] "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.

[cxxxv] "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.

[cxxxvi] 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.

[cxxxvii] 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.

[cxxxviii] 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.

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

[cxl] 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.

[cxli] 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.

[cxlii] 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.

[cxliii] 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.

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

[cxlv] 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.

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

[cxlvii] 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).

[cxlviii] 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.

[cxlix] 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.

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

[cli] 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.

[clii] Lu. Sudre e Yuri Ferreira, "FUTURO DA FUMAÇA - Como a indústria do cigarro esconde os perigos do vape para convencer você a fumar" (The Intercept_Brasil, 19 de outubro de 2020), https://theintercept.com/2020/10/19/como-a-industria-do-cigarro-esconde-os-perigos-do-vape-para-convencer-voce-a-fumar/.

[cliii] 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.

[cliv] 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.

[clv] 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.

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

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

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

[clix] 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.

[clx] 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.

[clxi] 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.

[clxii] 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.

[clxiii] 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.

[clxiv] 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.

[clxv] 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.

[clxvi] 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.

[clxvii] 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.

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

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

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

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

[clxxii] 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.

[clxxiii] 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.

[clxxiv] "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.

[clxxv] 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.

[clxxvi] 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.

[clxxvii] 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/.

[clxxviii] 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.

[clxxix] 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.

[clxxx] 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/.

[clxxxi] FCTC.

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

[clxxxiii] 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.

[clxxxiv] 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.
[clxxxv] 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.

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

[clxxxvii] 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.

[clxxxviii] 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.

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

[cxc] 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.

[cxci] 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.

[cxcii] 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.

[cxciii] 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.

[cxciv] 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.

[cxcv] 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.

[cxcvi] 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.

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

[cxcviii] 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.

[cxcix] 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.

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

[cci] 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.

[ccii] 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.

[cciii] 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.

[cciv] 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.

[ccv] 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.

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

[ccvii] 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.

[ccviii] 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.

[ccix] 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.

[ccx] 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.

[ccxi] 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.

[ccxii] 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.

[ccxiii] 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.

[ccxiv] 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.

[ccxv] 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.

[ccxvi] "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.

[ccxvii] 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.

[ccxviii] 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.

[ccxix] 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.

[ccxx] Odani e Tabuchi.

[ccxxi] 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.

[ccxxii] 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.

[ccxxiii] 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.

[ccxxiv] "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/.

[ccxxv] "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.

[ccxxvi] "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.

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

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

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

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

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

[ccxxxii] 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.

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

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

[ccxxxv] "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.

[ccxxxvi] 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.

[ccxxxvii] 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.

[ccxxxviii] 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.

[ccxxxix] 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.

[ccxl] 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.

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

[ccxlii] 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.

[ccxliii] 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.

[ccxliv] 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.

[ccxlv] 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.

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

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

[ccxlviii] "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.

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

[ccl] 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.

[ccli] 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.

[cclii] 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.

[ccliii] 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.

[ccliv] 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.

[cclv] 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.

[cclvi] 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.

[cclvii] 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.

[cclviii] 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.

[cclix] 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.

[cclx] 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.

[cclxi] 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.

[cclxii] 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.

[cclxiii] 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.

[cclxiv] 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.

[cclxv] 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.

[cclxvi] 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.

[cclxvii] 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.

[cclxviii] 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.

[cclxix] 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.

[cclxx] 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.

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

[cclxxii] 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.

[cclxxiii] 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.

[cclxxiv] 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.

[cclxxv] 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.

[cclxxvi] 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.

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

[cclxxviii] 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.

[cclxxix] 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.

[cclxxx] 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.

[cclxxxi] 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.

[cclxxxii] 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.

[cclxxxiii] 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.

[cclxxxiv] McNeill, A. et al.

[cclxxxv] 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.

[cclxxxvi] 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.

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

[cclxxxviii] 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.

[cclxxxix] 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.

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

[ccxci] 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.

[ccxcii] 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.

[ccxciii] 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.

[ccxciv] 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.

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

[ccxcvi] 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&.

[ccxcvii] 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&.

[ccxcviii] 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.

[ccxcix] 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.

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

[ccci] 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.

[cccii] 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.

[ccciii] 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.

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

[cccv] 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.

[cccvi] 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.

[cccvii] 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.

[cccviii] 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.

[cccix] 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.

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

[cccxi] 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.

[cccxii] 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 827/2021/SEI/DIRE3/ANVISA

Processo nº 25351.911221/2019-74

Interessado: Gerência Geral de Registro e Fiscalização de Produtos Fumígenos Derivados ou Não do Tabaco - GGTAB

Assunto: Relatório de Análise de Impacto Regulatório sobre os Dispositivos Eletrônicos para Fumar

À GEAIR,

Solicito, de ordem, análise de coerência e conformidade do Relatório de Análise de Impacto Regulatório sobre os Dispositivos Eletrônicos para Fumar (SEI 1535993), elaborado pela GGTAB, conforme disposto no artigo 29 da Orientação de Serviço Nº 96/ANVISA, de 12 de março de 2021.

Seguimos à disposição para envio de informações adicionais, se necessário.

Atenciosamente,

Documento assinado eletronicamente por **Renata Faria Pereira**, **Assessor(a)**, em 28/07/2021, às 10:51, conforme horário oficial de Brasília, com fundamento no art. § 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 **1542187** e o código CRC **1E2E56B5**.

2021

Dispositivos Eletrônicos para Fumar

OS 01/2021 GGTAB

Prof. Wanderley Bernardo INOVA-HC-FMUSP

ÍNDICE

TÓPICO	PÁGINA
INTRODUÇÃO	02 a 03
OBJETIVO	03
MÉTODO	04 a 06
RESULTADOS	06
RESULTADOS POR QUESTÃO PROBLEMA	07
QUESTÃO 1	07 a 35
QUESTÃO 2	35 a 68
QUESTÃO 3	68 a 151
SÍNTESE DA EVIDÊNCIA	151 a 154
REFERÊNCIAS	154 a 171

Parecer USP - OS 01/2021 - GGTAB (COVID19) (1553355) SEI 25351.911221/2019-74 / pg. 1896

INTRODUÇÃO

Atualmente, no meio da pandemia SARS-CoV-2, há um interesse renovado na relação entre os produtos de tabaco e suscetibilidade a vírus respiratórios, especialmente aqueles que podem causar doenças graves, como vírus da gripe e SARS-CoV-2.

Os fumantes têm mais doenças respiratórias, incluindo resfriados, do que não fumantes. A taxa de influenza é o dobro em fumantes e eles também aumentaram as taxas de pneumonia bacteriana e tuberculose. Não tem sido dada atenção suficiente ao papel do tabagismo na transmissão e na taxa de mortalidade do SARS-CoV-2 ou COVID-19.

Os fumantes têm maior suscetibilidade ao COVID-19, já que o próprio ato de fumar aumenta a possibilidade da transmissão do vírus de mão para boca. Fumar também pode aumentar o risco de outros fatores de gravidade para COVID-19, como as comorbidades cardiovasculares. Além disso, a lesão pulmonar induzida por fumo aumenta a suscetibilidade a infecções pulmonares virais e bacterianas.

O uso de dispositivos eletrônicos para fumar (DEFs) tem sido proposto como uma alternativa mais saudável, ou simplesmente uma substituição, nas tentativas tradicionais de cessação do tabagismo. No entanto, à exposição aos DEFs tem sido atribuído aumento da inflamação pulmonar, estresse oxidativo, inibição do sistema imunológico, hipersecreção de muco, e dano pulmonar, semelhante à patogênese observada a partir da exposição aos produtos de tabaco combustível.

Os DEFs tem sido associado para morte do epitélio respiratório e dano celular, e a alteração nas respostas inflamatórias. O líquido do cigarro eletrônico também tem efeitos inflamatórios, aumenta a suscetibilidade à infecção viral nas células das vias aéreas humanas e pode alterar a resposta imune antiviral. Os mecanismos de imunossupressão, a exemplo daquele ocorrido nos cigarros combustíveis, tem sido também estendido ao uso de DEFs.

Parecer USP - OS 01/2021 - GGTAB (COVID19) (1553355) SEI 25351.911221/2019-74 / pg. 1897

Uma das lesões pulmonares induzidas pelos DEFs (EVALI) bem reconhecida e descrita tem componentes francamente inflamatórios, identificados por marcadores como a proteína C reativa sérica (PCR), reproduzidos em pacientes com síndrome respiratória relacionada à COVID-19 grave. Então, se houver uma conexão entre tal exposição (entrega de nicotina por DEFs) e o risco de sucumbir à COVID-19, então este risco se estende não apenas ao tabagismo, mas possivelmente também vaporizar através do uso de cigarro eletrônico.

A imunossupressão pulmonar, fatores inflamatórios, além da facilitação na transmissão pelo hábito de uso de cigarros convencionais e/ou dispositivos eletrônicos para fumar, tem sido motivo de preocupação das agências de controle de doenças em todo o mundo, principalmente porque jovens adultos compõem uma grande parte das hospitalizações por COVID-19, e entre os fatores considerados relacionados ao agravamento da doença pode estar a epidemia mundial de vaporização associada ou não ao uso de cigarros combustíveis.

OBJETIVO

Este produto (OS 01/2021 – GGTAB) tem como objetivo principal responder às seguintes dúvidas (3 questões problema):

1. Há evidências de que o uso de dispositivos eletrônicos para fumar (DEF), tanto do tipo cigarro eletrônico com refis líquidos, quanto do tipo “heat not burn”, aumente a morbi/mortalidade de pacientes contaminados pelo Sars-Cov-2?

2. Há estudos que correlacionem o uso de DEF a uma maior probabilidade de contágio pelo Sars-Cov-2?

3. Há evidências que correlacionem o uso de DEF a uma maior probabilidade de contágio e aumento da morbi/mortalidade por outras doenças infecciosas transmissíveis?

Parecer USP - OS 01/2021 - GGTAB (COVID19) (1553355) SEI 25351.911221/2019-74 / pg. 1898

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, sua possível associação à COVID-19 e a outras infecções transmissíveis.

Critérios de elegibilidade dos estudos selecionados

Os critérios de elegibilidade para este produto (OS 01/2021 GGTAB) foram:

- Pacientes (adolescentes, jovens, jovens adultos, adultos) em uso de dispositivos de fumar (do tipo cigarro eletrônico com refis líquidos ou do tipo “heat not burn”);
- 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 e Lilacs. Busca manual nas referências das referências selecionadas, e busca da informação não publicada (cinzenta).

Estratégia de busca utilizada

Infections OR Infected OR Infectious OR Mycoses OR Tuberculosis OR Bacterial OR Viral OR Coinfection OR Communicable Diseases OR Pneumonia OR Fungal OR Infection OR Severe Acute Respiratory Syndrome OR Sepsis OR Bacteremia OR Fungemia OR Septic OR Vaccine-Preventable Diseases OR Virus Diseases OR Viremia OR Infestation OR Infestations OR COVID OR COV OR CORONAVIRUS OR SARS OR COVID-19) AND (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 OR Tobacco Heating System OR heat-not-burn OR HNB OR Heated tobacco OR Heating tobacco)

Parecer USP - OS 01/2021 - GGTAB (COVID19) (1553355) SEI 25351.911221/2019-74 / pg. 1899

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 primários em humanos (observacionais, experimentais, séries ou relatos de casos), ou mesmo os estudos experimentais animais, *in vivo* ou *in vitro*, e revisões narrativas.

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.

Parecer USP - OS 01/2021 - GGTAB (COVID19) (1553355) SEI 25351.911221/2019-74 / pg. 1900

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).

Apesar de idealmente dever-se utilizar o instrumento GRADE [(1)] para avaliação da qualidade da evidência, sabe-se que também idealmente este deve ser utilizado em revisões sistemáticas cuja expressão dos resultados é feita por meio da meta-análise. Entretanto, o instrumento GRADE será utilizado para classificar a qualidade da evidência em alta, moderada, baixa ou muito baixa, extrapolando-se a qualidade da evidência a partir da estimativa do risco de vieses.

Síntese da evidência

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

RESULTADOS

Foram recuperados nas bases de informação científica virtuais um total de **2.830**, sendo na base Medline **2.151** publicações, na Embase **678** e na Lilacs **1**. Após avaliação inicial pelo título foram selecionados **339** trabalhos (Tabela 1/OS 01/2021). Destes e nas buscas manual e cinzenta foram incluídos para sustentar esta avaliação (OS 01/2021 GGTAB) **103 trabalhos**[(2-104)]. O processo de recuperação, seleção, inclusão e exclusão está ilustrado no diagrama de fluxo (Figura 1/OS 01/2021). Foram excluídos **236** estudos e os motivos estão explicitados na Tabela 1/OS 01/2021.

Parecer USP - OS 01/2021 - GGTAB (COVID19) (1553355) SEI 25351.911221/2019-74 / pg. 1901

RESULTADOS POR QUESTÃO PROBLEMA

Para sustentar estes resultados foram incluídos **103** estudos [2-104] avaliando O tema e/ou pacientes em uso de dispositivos eletrônicos para fumar, relacionado à COVID-19 e/ou outras infecções transmissíveis.

Questão 1

Há evidências de que o uso de dispositivos eletrônicos para fumar (DEF), tanto do tipo cigarro eletrônico com refis líquidos, quanto do tipo "heat not burn", aumente a morbi/mortalidade de pacientes contaminados pelo Sars-Cov-2?

Diferentes relatos têm apontado que fumantes e vapers são mais vulneráveis a SARS-CoV-2 (Infecções Graves por Síndrome Respiratória Aguda por Coronavírus 2) ou mais propensos a resultados adversos se sofrerem COVID-19. A maioria desses relatos vinculando COVID-19 a efeitos nocivos com fumar ou vaporizar, são baseados em sua capacidade de aumentar a expressão da enzima angiotensina-conversora 2 (ACE2) no pulmão. Sabe-se que a ACE2 é a porta de entrada do SARS-CoV-2 às vias aéreas e é principalmente expressa nas células epiteliais alveolares tipo 2 e macrófagos alveolares[2].

Até o momento, a maioria dos estudos neste campo indicam que fumantes têm maior expressão de ACE2 nas vias aéreas do que não fumantes saudáveis. No entanto, embora relato recente indique que a vaporização do e-cigarro também causa a sobre regulação de ACE2 dependente de nicotina, outros revelam que nem a aguda inalação de vapor de cigarro eletrônico nem usuários de cigarro eletrônico tem aumento da expressão de ACE2 pulmonar, independentemente da presença de nicotina no E-líquido. Em relação a essas contradições, o conhecimento atual sugere que o aumento da expressão de ACE2 não é necessariamente ligado a maior suscetibilidade à infecção de SARS-CoV-2 e resultado adverso. Na verdade, a população idosa expressa níveis mais baixos de ACE2 do que os jovens e a interação SARS-CoV-2 / ACE2 diminui ainda mais a expressão ACE2. Na verdade, a maioria das mortes provocadas por COVID-

Parecer USP - OS 01/2021 - GGTAB (COVID19) (1553355) SEI 25351.911221/2019-74 / pg. 1902

19 ocorreu em pessoas com mais de 60 anos de idade. Portanto, é plausível que o aumento da suscetibilidade para a progressão da doença e o subsequente fatal desfecho nesta população está relacionado à baixa geração de angiotensina 1-7 (Ang-1-7), o principal peptídeo gerado por ACE2, e provavelmente à sua inacessibilidade ao seu efeito anti-inflamatório. Além disso, parece que todos os esforços para aumentar a expressão de ACE2 podem resultar em uma melhor resolução do processo pneumônico associado a esta doença pandêmica. No entanto, complicações adicionais associadas a COVID-19 são eventos trombóticos aumentados e a tempestade de citocinas. Nos pulmões, o consumo de cigarro eletrônico tem sido correlacionado à toxicidade, estresse oxidativo e processos de resposta inflamatória. Mais recentemente, estudo revelou que enquanto o uso de cigarros eletrônicos contendo nicotina / aroma levam a desregulação significativa de citocinas e potencial ativação do processo inflamatório, nenhum desses efeitos foi detectado em cigarros eletrônicos não aromatizados e não contendo nicotina. Portanto, tomadas em conjunto essas observações, o uso de cigarro eletrônico ainda pode ser um fator de risco potente para o desenvolvimento de COVID-19 grave, dependendo do sabor e conteúdo de nicotina. Em resumo, parece que fumar ou vaporizar nicotina pode ter um impacto adverso no resultado da COVID-19[2].

Ao contrário dos produtos de tabaco convencionais, para os quais o FDA exige que advertências de saúde devem ser colocadas nos produtos, não há regulamentação clara ou advertências nas embalagens de cigarros eletrônicos, e seu uso a longo prazo e os efeitos à saúde resultantes permanecem em grande parte desconhecidos. Posteriormente, existem estudos limitados sobre os microbiomas de líquidos e cartuchos de cigarros eletrônicos. Embora nenhum estudo mostre evidência direta da presença de doenças inflamatórias por endotoxina bacteriana ou fungos em E-líquidos, um estudo recente detectou a presença de endotoxina bacteriana e glucano da parede celular fúngica em 23% e 81% dos produtos testados, respectivamente. Concentrações de endotoxinas foram encontradas em frequência 3,2 vezes maior nos cartuchos do que nos E-líquidos. Concentrações de glucano em E-líquidos com sabor de tabaco e mentol foram 10 e 3,5 vezes maiores do que em E-líquidos de aroma de frutas, respectivamente. Demonstrou-se um significativo efeito do vapor do cigarro

Parecer USP - OS 01/2021 - GGTAB (COVID19) (1553355) SEI 25351.911221/2019-74 / pg. 1903

eletrônico no biofilme na formação de patógenos pulmonares e secreção de citocinas, potencialmente aumentando inflamação do pulmão. O microbioma oral de fumante de cigarro eletrônico também mostrou espécies bacterianas significativamente maiores e diferentes comunidades bacterianas quando comparadas a não fumantes. Os elementos bacterianos na saliva estavam intimamente associados à ingestão de nicotina entre os usuários de cigarros eletrônicos, e infecção bacteriana oral foi significativamente acelerada com a exposição a aerossóis de cigarros eletrônicos[3].

Na última década, o microbioma do tabaco recebeu crescente atenção científica, e vários estudos têm caracterizado as comunidades bacterianas que colonizam uma variedade de produtos de tabaco fumado e sem fumaça. No entanto, existem lacunas em nossa compreensão do complexo bacteriano nesses produtos, bem como seus potenciais efeitos adversos nos microbiomas orais e pulmonares dos usuários e na saúde geral. Uma das questões mais importantes que exigem a pesquisa é se essas bactérias são ou não viáveis e capazes de transferir para o trato respiratório do usuário via fumaça. Outra área que permanece pouco explorada é a de comunidades de fungos presentes nos produtos do tabaco. Múltiplos gêneros de fungos são patógenos humanos conhecidos que são responsáveis por causar doenças orais e pulmonares associadas. Além disso, faltam pesquisas voltadas para caracterizar o microbioma potencial de líquidos eletrônicos[3].

Vários estudos se concentraram nas áreas físicas e químicas dos constituintes desses líquidos e cartuchos. Estudos anteriores mostraram que sabores ou aditivos em produtos de tabaco têm afetado significativamente a diversidade bacteriana. No entanto, existe falta de dados sobre os efeitos dos vários sabores de narguilé que estão disponíveis no mercado no microbioma do tabaco. Especificamente, os efeitos da menta e do mentol continuam a ser explorados. No entanto, é importante notar que um estudo recente sugeriu o papel do vírus do tabaco (TMV) como mediador imunológico para resistência contra o vírus SARS-CoV-2. Dada a corrente crise de pandemia global, pode ser ainda mais importante do que nunca estudar as potenciais comunidades virais dos produtos de tabaco, bem como seus efeitos na saúde geral dos usuários[3].

Parecer USP - OS 01/2021 - GGTAB (COVID19) (1553355) SEI 25351.911221/2019-74 / pg. 1904

O tabagismo ainda é a principal causa de doenças evitáveis e morte nos EUA e em todo o mundo. Debaixo da Lei Federal de Alimentos, Medicamentos e Cosméticos dos EUA, as empresas fabricantes de tabaco precisam relatar as quantidades de constituintes prejudiciais e potencialmente prejudiciais (HPHCs) em todos os produtos do tabaco. Embora a extensa lista de HPHC de 2012 inclui 93 produtos químicos, que são classificados como tóxicos cancerígenos, respiratórios, cardiovasculares ou reprodutivos ou compostos viciantes, esta não inclui microrganismos (bactérias e fungos) que comprovadamente contribuem para problemas de saúde resultados entre os usuários de tabaco. No entanto, nos últimos 50 anos, os pesquisadores estudaram microrganismos em uma variedade de produtos de tabaco usando técnicas baseadas e independentes de cultura. No geral, estudos caracterizaram mais de 89 gêneros bacterianos únicos e 19 gêneros de fungos em cigarros, charutos, cigarrilhas, narguilé e tabaco sem fumaça. Os gêneros bacterianos mais predominantes são Bacilos, Pseudomonas e Staphylococcus. Os gêneros de fungos identificados incluem Aspergillus, Penicillium, Alternaria, Cladosporium, Streptomyces e Candida, para citar alguns. Enquanto alguns dos microrganismos identificados são patógenos humanos conhecidos, outros são patógenos oportunistas em potencial. Dada a vasta gama de microrganismos que estão presentes em diversos tipos de produtos de tabaco, pesquisas futuras devem se concentrar na viabilidade desses microrganismos, como sua capacidade de transferência para o trato respiratório do usuário, potencialmente contribuindo para desfechos de problemas de saúde[3].

O aparecimento do novo vírus SARS-CoV-2 fez com que os outros se esquecessem de epidemias que surgiram em 2019, com risco de subdiagnóstico das mesmas, como a EVALI, ou lesão pulmonar associada ao uso de cigarros eletrônicos (e-cig) ou vaporização. No verão de 2019, a primeira grande série foi publicada de casos diretamente relacionados ao uso desses produtos com o desenvolvimento de uma doença pulmonar, que foi definida como «pacientes que relatam o uso de cigarros eletrônicos ou outros produtos de vaporização, nos 90 dias antes de começar sintomas e lesões radiológicas com infiltrados pulmonares que não pode ser atribuído a outras causas. Uma das principais

Parecer USP - OS 01/2021 - GGTAB (COVID19) (1553355) SEI 25351.911221/2019-74 / pg. 1905

causas do surto EVALI foram associadas ao acetato de vitamina E, encontrada no lavado broncoalveolar de pacientes com EVALI, mas não em lavado broncoalveolar de sujeitos saudáveis. Em fevereiro de 2020, 2.807 casos de pacientes foram relatados hospitalizados por EVALI, confirmando 60 mortes em 2 estados dos Estados Unidos e do Distrito de Columbia, mas desde então a notificação de casos diminuiu, o que sugere que COVID-19 diminuiu o diagnóstico de suspeita desta doença[4].

Semelhança de sintomas entre a doença SARS-CoV-2 e EVALI pode ser um dos motivos de subdiagnóstico. Entre as apresentações clínicas de EVALI mais frequentes encontram uma combinação de sintomas respiratórios, gastrointestinais e sistêmicos. Ao nível de pacientes respiratórios apresentam dispneia, tosse e dor torácica, sendo descrito em alguns dos casos hipoxemia e taquicardia. Os sintomas gastrointestinais incluem náuseas, vômitos, diarreia e dor abdominal. Outros sintomas que podem estar presentes são perda de peso, astenia, febre ou dor de cabeça. Toda esta clínica aparece em pacientes com SARS-CoV-25. Além disso, o curso da doença EVALI pode ser grave e até metade dos pacientes hospitalizados são admitidos na UTI mesmo intubados requerendo ventilação mecânica, evolução que pode ser semelhante ao de pacientes COVID-19[4].

Em relação aos exames de imagem, embora os padrões da imagem EVALI pode ser heterogênea e apresentar-se como imagens sugestivas de pneumonite por hipersensibilidade ou pneumonias eosinofílicas agudas, as manifestações radiológicas características são o aparecimento de infiltrados bilaterais na radiografia de tórax que são vistos na tomografia axial computadorizada como opacidades de vidro fosco bilaterais, que são os mesmos achados que são descritos em pacientes com COVID-19. Tudo isso mostra que as manifestações clínicas, evidências de imagem e a evolução são semelhantes nas duas doenças, e por isso é necessário identificar os elementos-chave que permitem realizar um diagnóstico diferencial correto[4].

Quanto aos parâmetros de laboratório, em COVID-19, muitas vezes a contagem de leucócitos é normal ou baixa, enquanto a maioria dos pacientes com EVALI

Parecer USP - OS 01/2021 - GGTAB (COVID19) (1553355) SEI 25351.911221/2019-74 / pg. 1906

apresentam leucocitose, e portanto, em pacientes com a leucopenia pode ser mais provavelmente COVID-19. Outra informação é a idade. Jovens com doença grave devido a COVID- 19 são menos frequentes, porém a suspeita de EVALI deve aumentar em jovens que vomitam e têm insuficiência respiratória, embora a idade não deva ser considerada como o único dado, pois ambas as entidades foram descritas em todas as idades[4].

Apesar de todos esses recursos que ajudam a diferenciar ambas as doenças, não se pode ignorar de que o principal dado é o histórico médico correto, incluindo não apenas tabagismo em cigarros convencionais, mas em novas formas de consumo nos 90 dias anteriores ao quadro, investigando onde eles adquiriram esses produtos. No caso de sujeitos que consomem e-cig ou produtos semelhantes, e na presença de sintomas respiratórios de início súbito, acompanhado por infiltrados pulmonares, é fundamental suspeitar de EVALI, ao mesmo tempo que deve ser descartado causa infecciosa, pois o diagnóstico é de exclusão. Isso deve ser feito pela reação em cadeia da polimerase SARS-CoV-2, embora a exclusão de COVID-19 em pacientes com esta clínica às vezes é complexa e trabalhos publicados mostram como em 12 casos de suspeita de EVALI, um total de 31 testes de reação foram enviados cadeia de polimerase antes de descartar completamente a doença COVID-19. Em conclusão, não se esquecer de que o EVALI existe e continuará existente em 2021, visto que para esta doença não temos, nem teremos vacina, sendo a conscientização essencial da sociedade sobre o risco desses produtos de vaporização. O diagnóstico do EVALI é de exclusão e a probabilidade clínica, então é importante por meio de um histórico médico correto que inclua todas as formas de fumar e a exclusão de doenças infecciosas[4].

O tabagismo surgiu como um fator de risco para aumentar a suscetibilidade à infecção de síndrome respiratória aguda grave coronavírus 2 (SARS-CoV-2) por meio de expressão aumentada da enzima conversora de angiotensina-2 (ACE2) no pulmão, ligada à doença coronavírus 2019 (COVID-19). Dada a natureza modificável dos cigarros eletrônicos e a entrega de altas concentrações da nicotina, investigamos se a vaporização do cigarro eletrônico tem potencial para aumentar a suscetibilidade à infecção por SARS-CoV-2. Nós expusemos células

Parecer USP - OS 01/2021 - GGTAB (COVID19) (1553355) SEI 25351.911221/2019-74 / pg. 1907

BEAS-2B (epitélio brônquico transformado com Ad12-SV40 2B) e células epiteliais primárias das pequenas vias aéreas (SAECs) ao aerossol de cigarro eletrônico condensado produzidos a partir de propilenoglicol / glicerina vegetal ou E-líquidos comprados comercialmente (adição de nicotina) e extrato de fumaça de cigarro para investigar se a exposição ao cigarro eletrônico, como a fumaça de cigarro, aumenta a expressão de ACE2 nas células epiteliais do pulmão. Em células BEAS-2B, a citotoxicidade (CCK-8), a integridade da membrana (LDH) e a expressão da proteína ACE2 (imunofluorescência) foram medidos para ambos os tratamentos de 4 e 24 h em células BEAS-2B e 4 h em SAECs; a expressão do gene ACE2 foi medida usando reação em cadeia da polimerase quantitativa (qPCR) para tratamento de 4 h em células BEAS-2B. Condensados livres de nicotina e maiores concentrações de condensados contendo nicotina foram citotóxicos para células BEAS-2B. Maior liberação de LDH e integridade de membrana reduzida foram observadas em células BEAS-2B tratadas por 24 h com concentrações mais altas de condensados contendo nicotina. A expressão da proteína ACE2 aumentou em todos os tratamentos em comparação com os controles celulares, particularmente para exposições de 24 horas. A expressão do gene ACE2 foi significativamente aumentada em células expostas ao local com condensação de E-líquidos com alta concentração de nicotina e extrato de fumaça de cigarro em comparação com controles de células. O estudo sugere que vaporizar sozinho e fumar sozinho pode resultar em um aumento na expressão de ACE2 no pulmão. Vapor e fumo são fatores de risco evitáveis para COVID-19, que, se evitado, poderia ajudar a reduzir o número de casos de COVID-19 e a gravidade da doença[5].

Os riscos percebidos dos produtos do tabaco para a saúde podem mudar durante a pandemia de COVID-19 em andamento. Este estudo teve como objetivo examinar os riscos percebidos do uso de tabaco na infecção e gravidade do COVID-19, e possível mudanças nas percepções sobre o uso do tabaco e a saúde em geral relacionadas ao COVID. Foi realizada uma pesquisa online com adultos nos Estados Unidos em junho de 2020 (n = 2.097). A pesquisa cobriu cigarros, charutos, cigarros eletrônicos e narguilé. Também se avaliou mudanças no uso de qualquer um dos quatro produtos do tabaco. Para todos os quatro produtos do tabaco, os riscos percebidos para a saúde geral foram ligeiramente

Parecer USP - OS 01/2021 - GGTAB (COVID19) (1553355) SEI 25351.911221/2019-74 / pg. 1908

mais altos durante a pandemia do que antes da pandemia (77% vs. 79,5% para cigarros) e o risco percebido de gravidade COVID-19 foi maior do que o risco percebido de infecção por COVID-19 (73,3% vs. 56,2% para cigarros). As medidas variaram com os produtos do tabaco de forma consistente, com os riscos mais elevados para cigarros, depois charutos, seguidos de e-cigarros e narguilé. Mulheres e pessoas com maior renda ou educação eram mais propensas a endossar os riscos do tabaco. Pessoas que perceberam maiores riscos do uso de cigarros (OR = 1,65; IC 95%: 1,20-2,27) e charutos (OR = 1,63; IC 95%: 1,17-2,27) para a gravidade do COVID-19 tinha maior probabilidade de ter diminuído ou interrompido seu uso. O uso de tabaco / nicotina foi percebido como aumentando o risco da gravidade de COVID-19 e o risco percebido do uso de tabaco / nicotina para a saúde geral foi alto durante a pandemia, especialmente para cigarros. A mudança de riscos percebidos parecia estar levando a mudanças que reduzissem os danos no uso de produtos de tabaco[6].

No geral a COVID-19 está aumentando os riscos percebidos entre o público de usar os quatro tipos de produtos de tabaco. Consistente com a evidência inicial, o risco percebido do uso de tabaco na gravidade da COVID-19 foi muito maior do que o risco percebido de infecção por COVID-19, e a maioria dos participantes endossou que o uso de tabaco aumenta a gravidade da COVID-19. Mulheres e pessoas com maior renda ou nível de educação eram mais propensas a perceber os riscos do uso do tabaco do que suas contrapartes. A descoberta que o risco percebido do uso de tabaco para a infecção de COVID-19 oscilou em torno de 50% para vários tipos de tabaco produtos reflete a confusão entre o público adulto. O aspecto positivo é que essas percepções - seja preciso ou não - parece estar solicitando mudanças redutoras de danos no uso de produtos de tabaco[6].

Embora a atual preponderância de evidências indique a toxicidade associada ao fumo de produtos de tabaco por meios convencionais, menos se sabe sobre o papel da “vaporização” nas doenças respiratórias. “Vaping” é descrito como o uso de cigarros eletrônicos (E-Cigarettes ou E-Cigs), que só mais recentemente foi disponibilizado ao público (10 anos), mas rapidamente emergiu como um meio popular de consumo de tabaco em todo o mundo. A Organização Mundial

Parecer USP - OS 01/2021 - GGTAB (COVID19) (1553355) SEI 25351.911221/2019-74 / pg. 1909

da Saúde (OMS) declarou o surto de SARSCoV-2 como uma pandemia global em março de 2020. O SARS-CoV-2 pode ser facilmente transmitido entre pessoas nas proximidades por meio de contato direto ou gotículas respiratórias para desenvolver doença infecciosa por coronavírus 2019 (COVID- 19). Os sintomas de COVID-19 variam de uma doença semelhante a uma gripe leve com febre alta a síndrome de dificuldade respiratória grave e morte. Os fatores de risco para o aumento da gravidade da doença permanecem obscuros. Aqui, utilizamos um coronavírus com trópico murino (beta coronavírus) MHV-A59 juntamente com um modelo de camundongo e medidas de patologia (peso pulmonar / razões secas e histopatologia) e inflamação (ELISAs e painéis de matriz de citocinas) para examinar se a vaporização pode exacerbar a gravidade da doença pulmonar da doença por coronavírus. Embora a vaporização isolada tenha resultado em alguma patologia conhecida, os camundongos expostos com E-líquidos vaporizados intranasal sofreram mortalidade mais grave devido à inflamação pulmonar do que os controles quando expostos à infecção por coronavírus. Nossos dados sugerem um papel para vaping no aumento da doença pulmonar por coronavírus em um modelo de camundongo. Além disso, nossos dados indicam que a exacerbação da doença pode envolver a desregulação do cálcio (Ca2C), identificando potencial intervenção terapêutica[7].

Aqui, desenvolvemos um modelo de camundongo para avaliar a exposição à vaporização / E-Cig como um fator de risco para doença pulmonar dependente de coronavírus. Durante a exposição de camundongos ao E-líquidos vaporizados, observou-se níveis crescentes, embora não significativos, de inflamação aguda, demonstrando patologia. Usando este modelo, passou-se a avaliar os efeitos da vaporização na patogênese pulmonar dependente de coronavírus usando uma cepa de coronavírus com tropismo de camundongo, MHV-A59. Conforme nossa hipótese, nossos estudos preliminares indicam que os E-líquidos vaporizados aumentam a mortalidade e a patologia da infecção pulmonar induzida por MHV. No entanto, a vaporização parece desregular a ativação de citocinas em nossos estudos, sugerindo um papel complexo e complicado para a mobilização de Ca2C relacionada à vaporização na inflamação e talvez, em última instância, no desenvolvimento de doenças respiratórias. Esta observação é pertinente e tópica, visto que as taxas de uso

Parecer USP - OS 01/2021 - GGTAB (COVID19) (1553355) SEI 25351.911221/2019-74 / pg. 1910

de E-Cig (particularmente entre menores e adultos jovens) estão aumentando, potencialmente indicando que essa população está em maior risco de hospitalização devido à infecção por coronavírus[7].

A especulação de evidências observacionais sobre tabagismo, vaping e COVID-19 começou no início da pandemia. Embora as evidências anteriores, por exemplo, as conclusões dos relatórios do Surgeon Generals, levem à hipótese de que fumar aumentaria o risco de COVID-19 e desfechos mais desfavoráveis em pessoas com a doença, várias observações levantaram a hipótese concorrente de que fumar pode diminuir o risco. As séries clínicas de pacientes no início da epidemia na China mostraram uma prevalência de tabagismo substancialmente menor do que na população em geral. Uma observação semelhante foi feita em um hospital na França, levando à implementação de um ensaio de administração de nicotina entre funcionários e pacientes do hospital. A literatura relevante está sendo rastreada em uma revisão de “evidências vivas” que está em sua 7ª versão no momento. A pesquisa sobre o tema foi complicada pelas restrições impostas pela pandemia, incluindo a obtenção de dados de alta qualidade no contexto de doenças agudas e graves. Até 25 de agosto de 2020, os autores identificaram 233 estudos, dos quais 32 foram considerados “bons” ou “regulares” em qualidade e foram incluídos nas metanálises. Os fumantes atuais apresentavam risco 25% reduzido de infecção e os ex-fumantes apresentavam risco aumentado de hospitalização, maior gravidade da doença e morte. Notavelmente, a baixa prevalência de tabagismo em alguns dos estudos, em comparação com os dados nacionais, pode refletir informações incompletas sobre o tabagismo e possivelmente confundir pela idade, com pacientes mais velhos sendo menos propensos a fumar ativamente[8].

Existem várias vias, não exclusivas, pelas quais o tabagismo pode aumentar o risco de infecção por SARS-CoV-2 e resultados piores para COVID-19. Existem os efeitos gerais do fumo nas defesas do hospedeiro, o aumento da inflamação em fumantes e os efeitos específicos no receptor ACE2. Além disso, o tabagismo aumenta causalmente a frequência de doenças crônicas ligadas ao aumento do risco de resultados ruins em COVID-19: doença pulmonar obstrutiva crônica, doença cardíaca coronária e diabetes mellitus tipo 2. O aumento do risco de

Parecer USP - OS 01/2021 - GGTAB (COVID19) (1553355) SEI 25351.911221/2019-74 / pg. 1911

COVID-19 mais grave pode ser mediado por doenças crônicas causadas pelo fumo. As descobertas do estudo Open SAFELY com 17 milhões de pessoas no Reino Unido fornecem insights com relação a essas vias. Para o desfecho de morte durante a hospitalização, houve um gradiente positivo acentuado com a idade, e o risco também aumentou pela presença de uma doença pulmonar diferente de asma (doença pulmonar obstrutiva crônica presumivelmente), doença cardíaca, diabetes e obesidade. Em relação ao tabagismo, o risco dependeu do modelo considerado, ajustado apenas para idade e sexo ou totalmente ajustado com inclusão das variáveis do estado da doença. Para o fumo atual, a estimativa mudou de acima para abaixo de um com ajuste para fatores de risco, sugerindo que o efeito de ser fumante atual pode ser mediado pelas doenças crônicas causadas pelo tabagismo. Para ex-fumantes, o risco permaneceu aumentado com o ajuste, talvez refletindo o pior estado de saúde dos ex-fumantes em geral que foram motivados a parar por causa do declínio do estado de saúde[8].

Com relação à vaporização, a revisão não chamou a atenção para os resultados de estudos específicos. Os mesmos mecanismos gerais para fumar foram citados como potencialmente levando ao aumento do risco de COVID-19 por vaporização, mas faltam evidências. Os resultados de um painel nacional baseado na Internet receberam atenção substancial; esta pesquisa transversal baseada em autorrelato de diagnóstico, teste e sintomas de COVID-19 mostrou fortes associações de diagnóstico com vaporização, tabagismo e uso de produto duplo. Este estudo é limitado pela origem da população de estudo, sua confiança no autorrelato e o desenho transversal. No entanto, as associações encontradas são fortes e justificam uma pesquisa de acompanhamento. Ainda não surgiu um nexo da pandemia de COVID-19 com EVALI[8].

Não há dúvida de que a fumaça do cigarro tem efeitos colaterais cardiovasculares graves, levando à disfunção endotelial, aumento do estresse oxidativo e aumento da morbidade e mortalidade cardiovascular. Também há evidências de que o vapor do cigarro eletrônico é menos tóxico do que a fumaça do tabaco. No entanto, o tabagismo agudo aumenta a pressão arterial, causa disfunção endotelial e aumenta o estresse oxidativo vascular e cerebral. Apesar

Parecer USP - OS 01/2021 - GGTAB (COVID19) (1553355) SEI 25351.911221/2019-74 / pg. 1912

de ser menos tóxico, a afirmação proposta 95% menos prejudicial do Public Health England e do Royal College of Physician deve ser reavaliada rapidamente devido ao crescente corpo de evidências sobre os danos causados pelos e-cigarros. Fumar narguilé não é menos prejudicial do que fumar tabaco e, portanto, não pode ser considerado uma alternativa saudável. A fumaça do narguilé tem efeitos colaterais cardiovasculares significativos, causa disfunção endotelial, estresse oxidativo na vasculatura e hipertensão arterial. Os maiores volumes de fumaça expelidos das sessões de narguilé podem levar a uma exposição ainda maior a tóxicos em comparação com o fumo do cigarro. Em geral, o aumento do uso de cigarros eletrônicos e narguilé é preocupante e, como recomendado recentemente, esforços mais amplos de controle do tabaco, aumentando os impostos sobre o tabaco, adotando leis antifumo, conduzindo campanhas na mídia de massa e restringindo o marketing do tabaco devem ser implementados para melhor proteção da saúde de a população em geral. Pesquisas futuras devem focar em particular os efeitos adversos de longo prazo do cigarro eletrônico e narguilé no sistema cardiovascular ou doenças respiratórias e câncer, pois ainda faltam fortes evidências. Em particular, os indivíduos expostos ao fumo passivo irão se beneficiar de qualquer maior conhecimento sobre o impacto do tabaco / narguilé (shisha) e fumo / vaporização de cigarros eletrônicos sobre as doenças cardiovasculares. Não há dúvida, no entanto, de que a cessação do tabagismo é e continuará sendo a abordagem mais poderosa para prevenir doenças cardiovasculares e respiratórias induzidas pelo fumo. Isso pode ser ainda mais importante à luz da verdadeira pandemia de COVID-19, pois aumenta o risco de COVID -19 complicações cardiovasculares associadas e outras complicações graves em fumantes e vapores[9].

Recentemente, surgiram evidências indicando que o uso do tabaco pode aumentar o risco de resultados adversos à saúde em pacientes com doença coronavírus em 2019 (COVID-19). Conforme descrito pela OMS, fumar cigarro e narguilé pode contribuir para o aumento da carga de sintomas devido ao COVID-19 em comparação com o não-tabagismo, incluindo internação em cuidados intensivos, necessidade de ventilação mecânica e sofrendo graves consequências para a saúde. Sendo um fator de risco bem estabelecido para

Parecer USP - OS 01/2021 - GGTAB (COVID19) (1553355) SEI 25351.911221/2019-74 / pg. 1913

infecções respiratórias e aumentar a probabilidade de doenças pré-existentes, como DCV, poderia tornar os pacientes com COVID-19 mais suscetíveis a sintomas graves, levando a um aumento da mortalidade. Consequentemente, considerando a potencial toxicidade pulmonar e cardiovascular aguda dos cigarros eletrônicos, o uso desses produtos pode colocar os pacientes em maior risco de doenças graves devido ao COVID-19. Como uma base mecanística potencial para complicações cardiovasculares associadas ao COVID 19, dados recentes por microscopia eletrônica revelaram estruturas de inclusão viral em células endoteliais levando à endotelite que foi associada a um acúmulo de células inflamatórias no endotélio, bem como corpos apoptóticos no coração, com a consequência de função microcirculatória prejudicada. Os autores explicam que a síndrome respiratória aguda grave coronavírus 2 (SARS-CoV-2) infecta o hospedeiro usando o receptor da enzima conversora de angiotensina 2 (ACE2), que é expresso em vários órgãos, incluindo pulmão, coração, rim e intestino. Digno de nota, ACE2 também é expresso pelas células endoteliais. Assim, o endotélio deve ser direcionado com substâncias antivirais e drogas cardiovasculares com efeitos pleiotrópicos anti-inflamatórios, como inibidores da enzima de conversão da angiotensina e estatinas. Além disso, esta estratégia terapêutica pode ser implementada principalmente em indivíduos com disfunção endotelial já existente devido ao sexo masculino, tabagismo, hipertensão, diabetes, obesidade e DCV estabelecida, todos os quais estão associados a resultados adversos no COVID-19[9].

Em 18 de fevereiro de 2020, um total de 2.807 casos de e-cigarro, ou vaping, e lesão pulmonar associada ao uso do produto (EVALI) e 68 mortes atribuídas foram relatados aos Centros dos EUA para Controle e Prevenção de Doenças. Critérios de diagnóstico para EVALI consiste em uma mistura de sintomas sistêmicos não específicos (por exemplo, febre, calafrios e vômitos) e sintomas respiratórios (por exemplo, falta de ar, tosse, dor no peito, dispneia e hipóxia), juntamente com a detecção de opacidades pulmonares nas imagens. O diagnóstico também depende da identificação de uma história de vaporização e da exclusão cuidadosa de condições alternativas. Um exame de urina para drogas positivo para tetraidrocanabinol, embora não específico para a doença, pode ser útil nesse aspecto, identificando cigarros eletrônicos contendo

Parecer USP - OS 01/2021 - GGTAB (COVID19) (1553355) SEI 25351.911221/2019-74 / pg. 1914

maconha e uso de vapor. Os achados laboratoriais do paciente mostram marcadores inflamatórios elevados e são sugestivos de um processo inflamatório ativo inespecífico. O diagnóstico radiológico de EVALI costuma ser desafiador devido à grande sobreposição de suas características radiológicas com outros processos de doença, particularmente infecções pulmonares virais. A tomografia computadorizada do tórax pode fornecer pistas diagnósticas, pois os pacientes com EVALI frequentemente apresentam uma lesão por inalação aguda centrada nas vias aéreas, apresentando-se como uma combinação de opacidades em vidro fosco simétricas bilaterais e consolidação pulmonar com preservação subpleural. Em 2019, os resultados da broncoscopia de 19 pacientes com EVALI foram descritos. Os achados sugeriram que, embora os resultados do lavado broncoalveolar (LBA) fossem inespecíficos, eles foram úteis na exclusão de processos infecciosos alternativos por meio de testes bacterianos, fúngicos, virais e de bacilos álcool-ácido resistentes. A presença qualitativa de macrófagos carregados de lipídios no BAL mostrou ter baixa especificidade e não pode ser sugerida como um marcador laboratorial para EVALI. Uma alternativa mais promissora pode ser o teste de acetato de vitamina E no fluido de BAL, que foi encontrado em 48 de 51 pacientes com EVALI em um estudo de 2020. O teste foi negativo em 52 não usuários de cigarros eletrônicos e, ainda mais importante, em 18 usuários de cigarros eletrônicos sem doença pulmonar evidente. Esses achados são um caso forte para a detecção de acetato de vitamina E no BAL como o padrão de laboratório para o diagnóstico de EVALI[10].

Os achados histológicos no EVALI geralmente apresentam uma forma de pneumonite química centrada nas vias aéreas com vários padrões de lesão pulmonar aguda, como pneumonite fibrinosa aguda, dano alveolar difuso ou pneumonia em organização. Macrófagos espumosos e vacuolização de pneumócitos foram relatados em muitos casos e são considerados mais específicos para o diagnóstico no contexto clínico. Considerando a presença de vastas áreas de parênquima pulmonar afetado na maioria dos pacientes, a biópsia pulmonar transbrônquica com ou sem orientação de ultrassom endobrônquico parece ser um acréscimo razoável à investigação broncoscópica. Apesar da exigência legal de 18 anos para a compra de cigarros eletrônicos, o

Parecer USP - OS 01/2021 - GGTAB (COVID19) (1553355) SEI 25351.911221/2019-74 / pg. 1915

uso de produtos vaping tem aumentado entre os adolescentes. Como resultado, casos de EVALI foram relatados em crianças, que também podem apresentar insuficiência respiratória grave que requer terapia intensiva. Em um estudo de 98 pacientes com EVALI, relataram que 26% tinham menos de 18 anos. A pandemia de síndrome respiratória aguda grave coronavírus 2 (SARS-CoV-2) tornou o diagnóstico diferencial de EVALI ainda mais desafiador devido a alta taxa de diagnóstico de SARS-CoV-2 em fumantes de cigarros eletrônicos (5 vezes mais probabilidade entre usuários diários) e grande sobreposição de características clínicas e radiológicas das duas condições. Adicionando outro nível de dificuldade é o recente surgimento de síndrome inflamatória multissistêmica em crianças (MIS-C) com COVID-19. Semelhante ao EVALI, o MIS-C é clinicamente caracterizado por sintomas sistêmicos inespecíficos e altas concentrações de marcadores inflamatórios. Pelo menos 18% das crianças com MIS-C apresentam falta de ar e outros sintomas respiratórios, 10 não muito diferente dos de EVALI. Infelizmente, as características do BAL e a patologia pulmonar de MIS-C não são bem descritas e o diagnóstico depende fortemente de uma história de infecção ou exposição recente a SARS-CoV-2, que é comum para crianças e adultos jovens que residem em locais prevalentes de COVID-19, e muito mais comum ainda em quem usa produtos vape. A sobreposição de características clínicas semelhantes, uso de produtos vape e provável exposição a SARS-CoV-2 tornam a distinção do diagnóstico diferencial de EVALI de MIS-C desafiadora em crianças e adultos, especialmente quando MIS-C apresenta sintomas respiratórios. Em resumo, a apresentação clínica de EVALI é bastante inespecífica e o diagnóstico diferencial é desafiador, particularmente na era pandêmica da SARS-CoV-2. No entanto, a detecção radiológica de lesão pulmonar por inalação aguda centrada nas vias aéreas, juntamente com a presença de vacuolização de macrófagos e pneumócitos e, mais importante, a detecção de acetato de vitamina E no líquido LBA, fornecem pistas diagnósticas importantes para essa condição[10].

O papel de fumar na COVID-19 levanta a questão de saber se isso também se relaciona a indivíduos interessados em fumar narguilé e aqueles que estão mudando para cigarros eletrônicos e dispositivos "Eu Parei de Fumar Original" (IQOS) coloquialmente referidos como dispositivos "aquecem-não-queimam”

Parecer USP - OS 01/2021 - GGTAB (COVID19) (1553355) SEI 25351.911221/2019-74 / pg. 1916

nos quais os produtos do tabaco são aquecidos por um sistema de aquecimento alimentado por bateria, com a suposta vantagem de reduzir o número de substâncias químicas nocivas liberadas. Atualmente, há pouca evidência direta mostrando o efeito do uso de cigarro eletrônico nos resultados do COVID-19. Certos meios de comunicação começaram a especular sobre as ligações entre os e-cigarros e o agravamento do COVID-19, principalmente com base em evidências que sugerem que o uso de e-cigarros leva a danos nos pulmões e também que as pessoas com problemas pulmonares têm sintomas mais graves, do que os cigarros eletrônicos que se supõe levar a resultados piores para pacientes com COVID-19[11].

Um estudo recente demonstrou que camundongos expostos à fumaça / vapor de cigarro eletrônico tiveram mais complicações da influenza do que camundongos não-vapor. O vaping pode ter prejudicado as respostas imunológicas em camundongos, mas não está claro se os resultados do estudo podem ser aplicados a humanos e pacientes com COVID-19. Ensaios clínicos e outros estudos demonstraram que esses dispositivos não são "mais seguros" e causaram danos ao epitélio das vias aéreas, bem como reduções consideráveis na tensão transcutânea de oxigênio em jovens fumantes, e diminuição da tensão arterial de oxigênio em curto prazo em pacientes fumantes pesados. Devido ao seu design, esses produtos são levados à boca e ao rosto para inalar repetidamente, e muitos usuários têm uma necessidade maior de tossir ou expectorar, o que pode aumentar a transmissão de COVID-19. Além disso, os aerossóis e vapores gerados por sistemas eletrônicos de distribuição de substâncias podem contribuir para a transmissão do SARS-CoV-2. Outra forma de fumar é o narguilé (shisha ou narguilé), um instrumento de haste única ou múltipla normalmente usado por várias pessoas ao mesmo tempo. Nos Estados Unidos (EUA), as "barras de narguilé" ganharam popularidade nos últimos anos, com quase 2,6 milhões de pessoas fumando produtos de narguilé e também há um número estimado de 100 milhões de usuários de narguilé em todo o mundo. Em virtude de seu projeto, os narguilés são vetores ideais para a disseminação viral e podem aumentar o risco de infecções mais graves por COVID-19 por meio do uso público, requisitos de limpeza complexos e um reservatório de água fria, adequado para transmissão de SARS-CoV-2. Além disso, a fumaça do narguilé

Parecer USP - OS 01/2021 - GGTAB (COVID19) (1553355) SEI 25351.911221/2019-74 / pg. 1917

contém alguns produtos químicos prejudiciais que podem danificar o revestimento respiratório e predispor os fumantes a infecções respiratórias, como MERS-CoV[11].

Devido aos riscos para a saúde pública decorrentes da transmissão do SARS-CoV-2, alguns países já impuseram restrições ao uso do hooka. O uso de cigarros eletrônicos e narguilé / narguilé deve ser interrompido durante o ciclo de transmissão do SARS-CoV-2 ou pelo menos desde o início dos sintomas. Pesquisas adicionais sobre esses produtos e sua influência na virulência de COVID-19 ainda são necessárias[11].

Lesões pulmonares e dificuldades respiratórias agudas graves associadas à vaporização surgiram abruptamente em 2019. EVALI foi efetivamente contido por meio da mobilização de agências de saúde estaduais e federais nos Estados Unidos, que puderam iniciar rapidamente a vigilância e o monitoramento da doença. Como resultado, os casos de EVALI continuaram a cair de um máximo em meados de setembro de 2019 até fevereiro de 2020. Esses esforços também levaram à identificação de produtos contendo THC como a principal fonte de lesão e, posteriormente, à identificação de acetato de vitamina E como um provável agente causador de danos aos pulmões. Embora o acetato de vitamina E seja uma causa provável de EVALI, outros agentes também podem estar envolvidos porque existem pacientes que não têm história de uso de THC ou níveis detectáveis de acetato de vitamina E no líquido BAL. Essa história provavelmente teria parecido muito diferente se a COVID-19 tivesse surgido em dezembro de 2018 em vez de 2019. O COVID-19 teria sobrecarregado o sistema público de saúde. A semelhança da apresentação clínica entre EVALI e COVID-19 teria tornado as duas doenças difíceis de distinguir, especialmente quando o teste viral para SARS-CoV-2 era limitado. Em tal ambiente, o surto de EVALI provavelmente teria se expandido para incluir muito mais casos e mortes antes que pudesse ser identificado, se fosse. Em uma era pós-COVID-19, provavelmente será mais difícil reconhecer agentes, como o acetato de vitamina E, que podem causar dificuldade respiratória aguda quando inalados. Portanto, é essencial ter e manter as redes adequadas em funcionamento para identificar e rastrear os agrupamentos dessas doenças respiratórias que surgem, como

Parecer USP - OS 01/2021 - GGTAB (COVID19) (1553355) SEI 25351.911221/2019-74 / pg. 1918

aquelas que geriram efetivamente o surto EVALI. Os cigarros eletrônicos e os produtos de vaporização são frequentemente considerados uma alternativa menos prejudicial aos cigarros combustíveis, mas a história do EVALI destaca o fato de que podem surgir perigos ocultos para esses produtos. O acetato de vitamina E é um fator que pode alertar sobre futuras doenças respiratórias, como EVALI, que estão associadas a produtos de vaporização e cigarros eletrônicos, comerciais ou ilícitos. Produtos ilícitos contendo THC pareciam ser a principal fonte do surto EVALI. As doenças respiratórias agudas, como EVALI, provavelmente continuarão se os mercados ilícitos para esses produtos continuarem a florescer sem restrições[12].

Regulamentação governamental, rotulagem transparente de produtos, vigilância ativa e educação do consumidor são garantidos para prevenir ou mitigar futuras lesões respiratórias associadas à vaporização e cigarro eletrônico. À medida que novos aditivos químicos para esses produtos se tornam disponíveis, semelhantes ao acetato de vitamina E, podem ocorrer lesões pulmonares. Recentemente, a venda de cigarros eletrônicos com sabor foi proibida em vários estados, incluindo Massachusetts, Nova Jersey, Nova York e Rhode Island, mas tais proibições podem ter influência limitada na redução de futuros surtos do tipo EVALI que parecem surgir do mercado ilícito. Embora as proibições de cigarros eletrônicos possam ter benefícios para a saúde pública e possam ajudar a reduzir o uso de cigarros eletrônicos entre os jovens, uma maneira melhor de prevenir outros surtos do tipo EVALI é por meio de uma melhor regulamentação e monitoramento dos mercados de substâncias ilícitas, especialmente aqueles de THC e cannabis. Duas políticas eficazes para coibir o uso de vaping seriam proibir mundialmente a venda de cigarros eletrônicos a menores de 21 anos e aumentar os impostos sobre esses produtos. A Associação Internacional para o Estudo do Câncer de Pulmão, em novembro de 2019, emitiu uma declaração de política sobre cigarros eletrônicos e vaping. Em resumo, eles sugerem que todas as pessoas, incluindo pacientes com câncer, deve parar de fumar usando uma estratégia de cessação clinicamente comprovada, ou seja, farmacoterapia ou aconselhamento, os componentes dos líquidos do cigarro eletrônico podem contribuir para efeitos adversos à saúde associados à vaporização, e os cigarros eletrônicos não devem ser usados por adolescentes ou adultos que o fazem

Parecer USP - OS 01/2021 - GGTAB (COVID19) (1553355) SEI 25351.911221/2019-74 / pg. 1919

atualmente não fumar. O EVALI parece estar intimamente ligado aos produtos de THC adquiridos no mercado ilícito e ao acetato de vitamina E, mas alguns pacientes com EVALI relatam apenas o uso de produtos contendo nicotina e não uso de nicotina nem de produtos contendo THC. Uma variedade de efeitos sobre a saúde associados aos e-cigarros e vaping foram relatados; no entanto, essas doenças estão frequentemente na forma de relatos de casos ou pequenos relatos de séries de casos de eventos infrequentes. Há uma necessidade de mais estudos clínicos para abordar adequadamente a segurança e as complicações potenciais associadas aos e-cigarros e vaping para prevenir condições do tipo EVALI de surgirem no futuro. Também há necessidade de regulamentação desses produtos e de esforços mundiais para reduzir o consumo por meio de educação, impostos e outros esforços[12].

A pandemia COVID-19 causada pelo vírus SARS-CoV-2, coincide com a epidemia em curso de tabagismo e vaporização de cigarros eletrônicos (e-cig). No entanto, há poucos dados relacionados aos riscos e resultados do COVID-19 com o uso de cigarro ou e-cig. Neste estudo, extraímos três conjuntos de dados de expressão de RNA independentes de fumantes e vapers para entender a relação potencial entre vaping / fumar e a desregulação de genes e vias principais relacionados a COVID-19. Descobrimos que fumar, mas não vaporizar, regula positivamente o ACE2, o receptor celular que o SARS-CoV-2 requer para a infecção. Tanto o tabagismo quanto o uso de nicotina e cigarros eletrônicos contendo sabores levaram à regulação positiva de citocinas pró-inflamatórias e genes relacionados ao inflamassoma. Especificamente, quimiocinas incluindo CCL20 e CXCL8 são reguladas positivamente em fumantes, e CCL5 e CCR1 são reguladas positivamente em usuários de e-cig contendo sabor / nicotina. Também descobrimos que genes implicados em inflamassomas, como CXCL1, CXCL2, NOD2 e ASC, são regulados positivamente em fumantes e usuários de e-cig. O sabor vaping e os cigarros eletrônicos sem nicotina, no entanto, não levaram a uma desregulação significativa de citocinas e ativação de inflamassoma. A liberação de produtos do inflamassoma, como IL-1B, e tempestades de citocinas são marcas registradas da infecção por COVID-19, especialmente em casos graves. Portanto, nossos achados demonstraram que fumar ou vaporizar pode

Parecer USP - OS 01/2021 - GGTAB (COVID19) (1553355) SEI 25351.911221/2019-74 / pg. 1920

exacerbar criticamente a inflamação relacionada ao COVID-19 ou aumentar a suscetibilidade ao COVID-19[13].

Em seguida, examinamos se os níveis de citocinas são desregulados em fumantes ou usuários de e-cig. Descobrimos que os fumantes atuais de tabaco apresentam desregulação significativa de 18 genes de citocinas, incluindo 12 citocinas pró-inflamatórias e seis anti-inflamatórias, em comparação com ex-fumantes. Das citocinas pró-inflamatórias, as seguintes são de particular interesse: CCL20, que foi associada ao primeiro coronavírus de síndrome respiratória aguda grave (SARS-CoV), e IL-1B, CXCL1, CXCL2 e CXCL8, que estão associados com COVID- 19 O CCL20 foi altamente expresso em células mononucleares de sangue periférico (PBMCs) saudáveis infectadas com SARS-CoV. Dadas as semelhanças na fisiopatologia da infecção por SARS-CoV e SARS-CoV-2, mais pesquisas devem ser feitas para determinar se o CCL20 também está regulado positivamente em pacientes com COVID-19, contribuindo assim para uma potencial tempestade de citocinas. Foi demonstrado que a infecção por COVID-19 do trato respiratório superior e inferior libera citocinas pró-inflamatórias, incluindo IL-1B, e também está associada a níveis aumentados de CXCL8, CXCL1 e CXCL2, que são conhecidos por desempenhar papéis no recrutamento de neutrófilos. CXCL8 também foi positivamente correlacionado com o número de neutrófilos recuperados em pacientes com SDRA. Esse recrutamento excessivo de neutrófilos durante a SDRA está associado a resultados clínicos piores e maior gravidade da doença. Portanto, a regulação positiva dessas citocinas em fumantes de tabaco pode torná-los mais vulneráveis à migração excessiva de neutrófilos, uma resposta inflamatória mais grave e deixá-los mais suscetíveis a tempestades de citocinas. Do anti-inflamatório citocinas, CXCL17 é regulado positivamente em pacientes com COVID-19 também, mas mais pesquisas devem ser feitas para investigar seu papel na patogênese do COVID-19[13].

Em conclusão, o estudo demonstrou que o uso de tabaco e e-cig aromatizado ou contendo nicotina poderia levar ao aumento da resposta inflamatória, mas apenas o tabaco regula positivamente a ECA2. A inflamação e a regulação positiva de ACE2 podem aumentar a suscetibilidade ao COVID-19. Embora mais

Parecer USP - OS 01/2021 - GGTAB (COVID19) (1553355) SEI 25351.911221/2019-74 / pg. 1921

experimentos e dados epidemiológicos sejam necessários para confirmar nossos resultados, acreditamos que nosso estudo seja um passo inicial crítico para avaliar as implicações do uso de tabaco e cigarros eletrônicos durante a pandemia de COVID-19[13].

Em 2019, os Estados Unidos experimentaram um surto de doenças respiratórias associadas ao uso de cigarros eletrônicos. A lesão pulmonar associada ao uso do cigarro eletrônico ou vaporização (EVALI) resultou em> 2.800 hospitalizações e 68 mortes, mas os números diminuíram recentemente. Esse declínio pode estar relacionado a uma diminuição em produtos de alto risco, produtos predominantemente ilícitos de tetraidrocanabinol que contêm acetato de vitamina E, um adulterante que é adicionado para melhorar as margens de lucro dos revendedores. Relatórios de EVALI continuam apesar das mudanças nos padrões de uso e do diagnóstico foi complicada pelo surgimento da doença coronavírus em 2019 (COVID-19). Como EVALI, COVID-19 pode causar insuficiência respiratória aguda, queixas constitucionais e opacidades em vidro fosco no tórax. Aqui, relatamos uma série de casos de pacientes com diagnóstico de EVALI desde o início da pandemia de COVID-19 e fornecemos estratégias para o diagnóstico e tratamento de pacientes com EVALI na época de COVID-19. Todos os pacientes com EVALI foram tabulados desde junho de 2019. Incluímos todos os pacientes com diagnóstico de EVALI que tiveram teste de influenza negativo e pelo menos um teste COVID-19 negativo[14].

Doze pacientes preencheram os critérios de inclusão, 11 dos quais preencheram os critérios do Centro de Controle de Doenças para EVALI “confirmado” e um “provável”. Os achados estão de acordo com relatórios anteriores: os pacientes eram predominantemente jovens (idade média, 30,8 anos; variação, 18 a 53 anos), brancos (100%; dos quais 2 de 12 [17%] eram hispânicos) e do sexo masculino (67%) e usaram produtos de tetrahidrocanabinol (67%). A gravidade da doença variou: nove pacientes foram internados em UTI; dois pacientes foram admitidos em enfermarias e um paciente foi tratado no pronto-socorro. Metade dos pacientes tinha comorbidades psiquiátricas que incluíam ansiedade e depressão. Os médicos descartaram influenza em todos os pacientes; as reações em cadeia da polimerase do vírus respiratório expandido (PCRs) foram

Parecer USP - OS 01/2021 - GGTAB (COVID19) (1553355) SEI 25351.911221/2019-74 / pg. 1922

negativas em dez pacientes (83%), e os resultados do teste do vírus sincicial respiratório foram negativos em outro. Dois pacientes foram descobertos à broncoscopia, e a PCR do SARS-coV-2 foi negativa em ambos, o que mostra contagens de macrófagos e células predominantes de neutrófilos com investigação infecciosa negativa. Todos os pacientes receberam antibióticos para pneumonia e oito pacientes (67%) receberam corticosteroides. Os pacientes permaneceram internados em média 6,0 dias. Vários pacientes relataram ansiedade substancial, que é uma comorbidade frequente no EVALI, o que os levou a vaporizar mais para lidar com os estressores pandêmicos[14].

Seu agente preferido, o óleo de tetraidrocanabinol, continua proibido em muitos estados, o que indica que os pacientes podem obtê-lo por meio de fontes não regulamentadas. As investigações em andamento pelas autoridades federais lançam dúvidas sobre um agente causal distinto, o que sugere que as causas podem ser heterogêneas e que os casos podem persistir, apesar dos esforços para reduzir o acetato de vitamina E. Definitivamente, associamos apenas dois pacientes ao acetato de vitamina E por meio de exames laboratoriais estaduais. Esta convergência de fatores sociais e médicos sugere que continuaremos a ver pacientes com EVALI no futuro próximo. Esta experiência destaca a dificuldade de diagnosticar EVALI durante a pandemia de COVID-19. As apresentações podem parecer muito semelhantes e corremos o risco de um fechamento prematuro diagnosticando COVID-19 em pacientes que apresentam insuficiência respiratória aguda. A maioria dos pacientes foi tratada inicialmente como tendo COVID-19, e EVALI não foi considerado em vários casos porque os pacientes não forneceram sua história de vaporização até o início da doença. O diagnóstico de EVALI ainda é considerado de exclusão, o que tem se mostrado problemático. A dificuldade do médico para diagnosticar EVALI, dada a disponibilidade variável do teste SARS-coV-2 e sensibilidades e especificidades imperfeitas e barreiras à broncoscopia devido a problemas de aerossolização[14].

Além de excluir diagnósticos alternativos “usuais”, como hemorragia alveolar, quando os médicos sentem que “descartaram” satisfatoriamente o COVID-19 e a probabilidade de EVALI o substitui? Nossa experiência ilustra essa dúvida, porque enviamos um conjunto de 31 testes para garantir que esses 12 pacientes

Parecer USP - OS 01/2021 - GGTAB (COVID19) (1553355) SEI 25351.911221/2019-74 / pg. 1923

não tinham COVID-19, apesar da primeira positividade do PCR em> 95% dos casos (dados internos). Mesmo assim, os médicos ainda experimentavam uma apreensão significativa ao diagnosticar EVALI e administrar corticosteroides sistêmicos. Avaliar pacientes com um amplo diagnóstico diferencial e obter história e fatores de risco relevantes, além de compreender as características locais do teste SARS-coV-2, são fundamentais para fazer o diagnóstico correto em pacientes que apresentam sintomas respiratórios[14].

Embora nenhum achado patognomônico possa distinguir EVALI de COVID-19, observamos algumas características diferenciadoras. Primeiro, COVID-19 frequentemente leva a contagens normais ou baixas de leucócitos, frequentemente com linfopenia. Em contraste, a maioria dos pacientes com EVALI apresenta leucocitose, assim como 11 de 12 pacientes (92%) aqui (leucócitos médios, 15,3 k / uL); portanto, o paciente com leucopenia parece mais propenso a ter COVID-19. Em segundo lugar, existe uma grande discrepância de idade entre o EVALI “típico” e os pacientes com COVID-19. Jovens que ficam gravemente doentes por COVID-19 são relativamente incomuns, e as suspeitas de EVALI devem aumentar em pacientes jovens que vapores e apresentam insuficiência respiratória. Não se pode, entretanto, usar a idade como o único discriminador entre as doenças, porque o EVALI pode afetar pacientes mais velhos e ser mórbido. Esforços repetidos para obter uma história vaping continuam a ser a chave para fazer o diagnóstico. Terceiro, a administração de corticosteroides sistêmicos parece útil porque ambos são um esforço terapêutico e diagnóstico. Enquanto os especialistas debatem a utilidade dos corticosteroides na pneumonia COVID-19, 10 séries de casos sugerem sua utilidade no tratamento de EVALI, e reconhecemos que alguns pacientes têm um fenótipo clínico comparável à pneumonia eosinofílica. Em pacientes com características clínicas indistinguíveis, descobrimos que a melhora em 1 a 3 dias com corticosteroides é altamente sugestiva de EVALI. Recomendamos um curso curto de corticosteroides em dose moderada (prednisona 40-60 mg por 5-10 dias) quando o diagnóstico de EVALI parece provável[14].

Em resumo, EVALI ainda existe em 2020. Um único agente causal unificador para EVALI não é aparente e permanece um diagnóstico de exclusão e

Parecer USP - OS 01/2021 - GGTAB (COVID19) (1553355) SEI 25351.911221/2019-74 / pg. 1924

probabilidade clínica. As ramificações psicológicas da pandemia COVID-19 podem promover mais casos de EVALI. COVID-19 complica o cuidado de pacientes com EVALI por confundir o diagnóstico e semear dúvidas na mente do médico ao considerar o tratamento com corticosteroides. Na época do COVID-19, continua sendo essencial considerar os diagnósticos diferenciais que incluem EVALI e obter histórias de vaporização cuidadosas em pacientes que apresentam queixas respiratórias[14].

Esses casos servem para nos lembrar que os surtos de EVALI persistem e há potencial para aumento da incidência com distanciamento social e precauções de isolamento implementadas durante a atual pandemia de COVID-19. Existem semelhanças entre EVALI e COVID-19 na sintomatologia clínica, resultados laboratoriais e achados radiológicos. EVALI, embora não seja suspeito na apresentação inicial com nossos casos, foi revelado após questionamento adicional e obtenção de uma história vaping. Desde março de 2019, ocorreram surtos de EVALI definidos como o uso de um cigarro eletrônico ("vaporização") ou enxugamento dentro de 90 dias do início dos sintomas e infiltrado pulmonar, como opacidades na radiografia torácica ou opacidades em vidro fosco na tomografia computadorizada de tórax e ausência de infecção pulmonar na investigação inicial e nenhuma evidência de diagnósticos alternativos plausíveis (por exemplo, processos cardíacos, reumatológicos ou neoplásicos). Desde a introdução dos e-cigarros nos Estados Unidos em 2007, a incidência de vaping aumentou significativamente em adolescentes, provavelmente devido à popularidade recente de e-cigarros indefinidos em formato de unidade flash USB, bem como sabores que atraem os jovens. Aproximadamente 4,9% dos alunos do ensino médio e 20,8% dos alunos do ensino superior se autodeclararam usuários atuais de cigarro eletrônico, definido como uso nos últimos 30 dias. EVALI está mais associado ao uso de produtos de vaporização à base de cannabis, especialmente aqueles obtidos de fontes informais como família, amigos e revendedores presenciais ou online. O acetato de vitamina E, um aditivo em alguns produtos de vaporização contendo THC, está fortemente relacionado aos surtos de EVALI. A legalização do uso recreativo de maconha pode ter reduzido o número de casos de EVALI em alguns estados, mas a

Parecer USP - OS 01/2021 - GGTAB (COVID19) (1553355) SEI 25351.911221/2019-74 / pg. 1925

maioria dos adolescentes provavelmente acessa esses produtos de fontes informais, levando a surtos contínuos nessa população menor de idade[15].

Desde março de 2019, mais de 2.600 casos de EVALI e 60 mortes foram relatados nos Estados Unidos. Durante os surtos de EVALI, COVID-19, uma nova doença infecciosa causada pelo SARS-CoV-2, emergiu causando doença respiratória significativa e morte. O surto global de COVID-19 é um importante problema de saúde pública que foi declarado uma pandemia mundial em março de 2020. Em 14 de setembro de 2020, os dados do CDC mostraram que havia 6.503.030 casos no total e 193.705 mortes no total nos Estados Unidos. O espectro clínico de COVID-19 varia de assintomático a insuficiência respiratória que requer ventilação mecânica. Os casos pediátricos de COVID-19 representam uma pequena porcentagem dos pacientes, embora a incidência esteja aumentando; 2,4% dos casos confirmados e suspeitos de COVID-19 na China foram relatados em crianças em fevereiro de 2020. As crianças com COVID-19 geralmente apresentam sintomas mais leves quando comparadas aos adultos. EVALI e COVID-19 compartilham os sintomas clínicos de febre, tosse e sintomas gastrointestinais não específicos, como náusea, dor abdominal e diarreia, bem como os achados físicos de dificuldade respiratória e hipoxemia. Nossos casos apresentavam uma variedade de sintomas pulmonares, gastrointestinais e constitucionais. Os sintomas pulmonares foram mais marcantes com rápida progressão em 48 horas em dois dos três pacientes. Há elevação de marcadores inflamatórios, embora leucocitose e neutrofilia sejam mais comuns em EVALI. Opacidades em vidro fosco multifocais bilaterais, com ou sem consolidação, e predominância do lobo inferior são observadas na TC de tórax em ambas as condições. Preservação subpleural e possível "sinal de atol" (opacidade em vidro fosco central cercada por consolidação densa de forma crescente) são comumente relatados em EVALI, enquanto a distribuição mais periférica e subpleural de opacidades ("sinal de halo") é comum em COVID-19, embora estes os achados são frequentemente misturados. Essas semelhanças reforçam a importância de extrair qualquer história vaping em adolescentes que apresentam desconforto respiratório inexplicável para diferenciar o diagnóstico subjacente. O tratamento de EVALI difere de COVID-19, e o início precoce de

Parecer USP - OS 01/2021 - GGTAB (COVID19) (1553355) SEI 25351.911221/2019-74 / pg. 1926

esteroides em EVALI pode salvar vidas e pode minimizar a duração da internação hospitalar, como foi visto em nossos casos[15].

Com a implementação das precauções de distanciamento social e isolamento devido ao COVID-19, muitos adolescentes estão frequentando a escola à distância. O isolamento do ambiente escolar, a solidão, o estresse da pandemia atual e a falta de apoio social podem aumentar o potencial para o uso de substâncias, incluindo o uso de cigarro eletrônico em adolescentes, particularmente aqueles com problemas de saúde mental preexistentes. Portanto, durante esta pandemia de COVID-19, é extremamente importante obter uma história social completa, incluindo o uso de cigarros eletrônicos e produtos de vaporização, em adolescentes que apresentam sinais e sintomas suspeito para EVALI. Os médicos devem continuar a desaconselhar o uso de cigarros eletrônicos e produtos de vaporização, pois a abstinência continua sendo a melhor maneira de prevenir lesões pulmonares. Ao mesmo tempo, não há recomendação para a suspensão do teste COVID-19, pois EVALI é um diagnóstico de exclusão e EVALI e COVID-19 podem coexistir em alguns casos. As precauções de distanciamento social e isolamento devem continuar a ser aplicadas para limitar a propagação de COVID-19 durante a pandemia[15].

Os dados de nossa série de dez casos reconheceram que as características clínicas em pacientes EVALI hospitalizados com achados radiológicos de lesão pulmonar podem incluir sintomas respiratórios e gastrointestinais ou constitucionais e, com base na literatura atual, podem ser diagnosticadas incorretamente. Em uma era de novas doenças que afetam o sistema respiratório, como a COVID 19, o clínico deve estar ciente dos achados laboratoriais e de imagem exclusivos associados ao EVALI. O reforço e a padronização da importância do e-cigarro e da história de vaporização em ambientes ambulatoriais e hospitalares são altamente recomendados, especialmente em grupos de alto risco como adultos jovens. Com base em nossos dados e na literatura existente, a presença de linfocitose e os dados epidemiológicos, como a idade do paciente, podem contribuir no diagnóstico da doença. Estudos futuros enfocando a comparação de achados clínicos, laboratoriais e de imagem de pacientes EVALI com pacientes apresentando

Parecer USP - OS 01/2021 - GGTAB (COVID19) (1553355) SEI 25351.911221/2019-74 / pg. 1927

condições respiratórias semelhantes, com manifestações clínicas semelhantes, como COVID-19, contribuirão significativamente no desenvolvimento de abordagem padronizada para diagnóstico e tratamento EVALI[16].

Recentemente, um número crescente de lesões pulmonares induzidas por cigarro eletrônico ou vaporização (EVALI) foi relatado em todo o país. Dada a epidemia em curso, foi sugerido que substâncias químicas específicas usadas como aditivos em cigarros eletrônicos podem estar altamente relacionadas ao EVALI. Uma história de vaporização com alterações radiográficas positivas e baixa suspeita de infecção ativa são requisitos para o diagnóstico, mas permanece um diagnóstico de exclusão. O curso da doença, o mecanismo de lesão pulmonar e as opções de manejo ideais precisam ser mais bem compreendidos. Nosso objetivo aqui foi discutir as características clínicas reconhecidas em uma série de casos de dez pacientes EVALI hospitalizados com achados radiológicos de lesão pulmonar e fornecer um resumo até hoje da literatura conhecida de lesão pulmonar induzida por EVALI. Uma revisão retrospectiva dos prontuários foi realizada em dez pacientes que se apresentaram ao Hospital da Universidade de Saint Peter em New Brunswick, NJ, de julho de 2019 a fevereiro de 2020, com uma permanência hospitalar média de cinco dias. De acordo com a definição da doença recomendada pelo CDC, nossos casos atenderam à definição de trabalho atual de casos confirmados ou prováveis de EVALI. Dez pacientes, com idade média de 30,8 anos (50% homens) e anos médios de vaporização de 1,708 com 60% endossando uma história simultânea de uso de produtos relacionados à cannabis, foram submetidos a uma revisão retrospectiva. 3/10 (30%) tinham história documentada de doença pulmonar tratada clinicamente, 8/10 (80%) apresentavam queixa respiratória principal relacionada, 6/10 (60%) apresentavam sintomas gastrointestinais e 7/10 (70%) apresentavam sintomas constitucionais. Todos os pacientes (100%) apresentaram opacidades em vidro fosco bilaterais na imagem do tórax. 9/10 foram admitidos, 6/10 (60%) tinham uma saturação de oxigênio de <95%, necessitando de suplementação de oxigênio com 4/10 gerenciados na unidade de terapia intensiva. Os doentes EVALI com achados radiológicos de lesão pulmonar, embora apresentem principalmente sintomas respiratórios, podem muitas vezes apresentar sintomas

Parecer USP - OS 01/2021 - GGTAB (COVID19) (1553355) SEI 25351.911221/2019-74 / pg. 1928

constitucionais e gastrointestinais. Com base na literatura existente e em nossos dados, argumenta-se que EVALI pode ser diagnosticado incorretamente e que um monitoramento mais próximo é necessário para determinar o diagnóstico ideal e o manejo terapêutico dessa condição. Nossos dados e a literatura existente sugerem que achados laboratoriais e epidemiológicos podem contribuir para o diagnóstico da doença[16].

Uma melhor identificação de indivíduos suscetíveis (particularmente com histórias de tabagismo e vaporização) e sua detecção precoce, bem como direcionar o receptor ACE2 (e-isoformas), proteases de superfície e outros alvos imunológicos / inflamatórios pode ser um grande fator de mudança no gerenciamento da disseminação desta pandemia e outras infecções. Embora muitas questões ainda permaneçam sem resposta que precisam ser consideradas para pesquisas futuras. Considerando que muitos fumantes / ex-fumantes com obstruções das vias aéreas apresentam resistência a esteroides (por exemplo, asmáticos graves e pacientes com DPOC), o uso de esteroides para o tratamento de COVID-19 deve ser reconsiderado. Não está claro se a gravidade da doença surge devido à produção excessiva de respostas pró-inflamatórias ou redução de mediadores anti-inflamatórios (mediadores pró-resolução), afetando a inflamação alveolar, e devido ao fenótipo de senescência associado à secreção (SASP) em pulmões em envelhecimento. As células senescidas podem abrigar componentes de RNA ou vírus de RNA podem sequestrar as células hospedeiras e liberar exossomos / vesículas extracelulares contendo miRNA pró-inflamatório e / ou genoma viral / proteína spike / receptor ACE2. O exame cuidadoso das respostas dos macrófagos na infecção por COVID-19 com a avaliação da troca fenotípica pode ser de interesse no futuro. Mais estudos são necessários para determinar a contribuição de NETs na inflamação alveolar, papel da permeabilidade epitelial e proteases na entrada epitelial Cov2 da SARS. Além disso, as implicações para a saúde desta infecção entre a população recuperada permanecem desconhecidas (por exemplo, eles desenvolverão mais infecções recorrentes e remodelação pulmonar / reparo prejudicado levando a fibrose pulmonar ao longo de um período). Dado o polimorfismo ACE2, o papel dos fatores genéticos e epigenéticos no controle da suscetibilidade à doença (particularmente em pacientes com hipertensão) é

Parecer USP - OS 01/2021 - GGTAB (COVID19) (1553355) SEI 25351.911221/2019-74 / pg. 1929

outra consideração para orientar pesquisas futuras. De modo geral, a compreensão dos mecanismos envolvidos na patogênese da infecção por SARS-CoV2 com subsequente pneumonia com tempestades de citocinas pulmonares e a identificação das estratégias terapêuticas emergentes fornecerão tratamento oportuno para essa doença devastadora[17].

A atual pandemia de COVID-19 causou morbidade e mortalidade graves em todo o mundo. Pessoas com histórico de tabagismo apresentam evolução grave da doença pela infecção por COVID-19. Estudos epidemiológicos mostram que a idade avançada e as doenças preexistentes (hipertensão e diabetes) resultam em evolução grave da doença e mortalidade entre os pacientes com COVID-19. As evidências sugerem que o domínio S1 do pico de membrana SARS-CoV-2 (agente causador de COVID-19) tem uma alta afinidade para o receptor da enzima conversora de angiotensina 2 (ACE2) encontrado no epitélio pulmonar do hospedeiro. Da mesma forma, a protease TMPRSS2 mostrou ser crucial para a ativação viral, facilitando assim o envolvimento viral. Foi demonstrado que a entrada viral causa "tempestade de citocinas" envolvendo a produção excessiva de citocinas / quimiocinas pró-inflamatórias, incluindo IL-6, TNF-α, IFN-γ, IL-2, IL-7, IP-10, MCP-3 ou GM-CSF, que é potencializado pelo fumo. Pesquisas futuras podem ter como alvo essas respostas inflamatórias-imunológicas para desenvolver uma terapia eficaz para COVID-19[17].

Questão 2

Há estudos que correlacionem o uso de DEF a uma maior probabilidade de contágio pelo Sars-Cov-2?

As evidências sobre a associação do uso de produtos de tabaco e a infecção COVID-19, curso da doença e resultados clínicos ainda são "incompletas", mas estão crescendo rapidamente. Assim é o conhecimento sobre o envolvimento mecanicista de fumar e vaporizar na fisiopatologia da COVID-19. Quase quinze meses após o início da pandemia, aprendeu-se que as comorbidades causadas por ou associadas ao uso de produtos de tabaco são fatores de risco para infecção por COVID-19, sintomas graves e resultados ruins da doença. Ao

Parecer USP - OS 01/2021 - GGTAB (COVID19) (1553355) SEI 25351.911221/2019-74 / pg. 1930

mesmo tempo, começou-se a entender as associações entre fumar e vaping, o curso da doença COVID-19 e os resultados clínicos. Mas ainda se tem muito a aprender sobre o envolvimento mecanicista do uso de produtos do tabaco na fisiopatologia desta doença. Enquanto se aguarda a caracterização completa do risco dos fumantes para COVID-19, esse risco está se tornando cada vez mais claro que, se os fumantes contraírem a doença, esses têm maior probabilidade de ter doenças e consequências graves. Por enquanto, a conclusão é: para mitigar o risco de desenvolver condições de saúde conhecidas por predispor a COVID-19 e por minimizar as chances de ter sintomas graves e mau prognóstico se / quando infectado com COVID-19, fumantes e possivelmente vapers devem considerar seriamente parar de fumar ou, pelo menos, reduzir o uso de produtos de tabaco[18].

A lesão pulmonar associada ao uso de cigarro eletrônico ou vaping (EVALI) é um diagnóstico de sobreposição adicional que deve ser considerado em crianças mais velhas que se apresentam para avaliação de síndrome inflamatória multissistêmica pediátrica (MIS-C), especialmente no cenário de teste SARS-CoV-2 negativo e história de vaping. O risco de complicações vaping no contexto da pandemia de COVID-19 não é surpreendente, uma vez que os pacientes EVALI relataram estar vaporizando mais para lidar com os estressores e a ansiedade associados à pandemia. Esses fatores podem explicar parcialmente a distribuição geográfica correspondente de casos EVALI hospitalizados e casos COVID - 19 relatados atualmente. Os efeitos psiquiátricos e psicológicos de longa duração da pandemia COVID - 19 na saúde mental de crianças e adolescentes ainda não foram totalmente descritos, no entanto, isso poderia ser um fator adicional para colocar os pacientes em risco de EVALI recorrente ou outras complicações do sistema respiratório relacionados à vaporização. Recomenda-se fortemente a busca por um trabalho multidisciplinar e abordagem focada psicossocial para a gestão desses pacientes para minimizar esse risco. Acredita-se que essas descobertas tenham resultados diretos e implicações para os prestadores de cuidados de saúde quando confrontados com um potencial caso de MIS-C. Dado a sobreposição de características de pacientes com EVALI, a investigação do uso de cigarro eletrônico pode ajudar aos pacientes receberem prontamente o diagnóstico e o tratamento[19].

Parecer USP - OS 01/2021 - GGTAB (COVID19) (1553355) SEI 25351.911221/2019-74 / pg. 1931

Danos induzidos pela fumaça do cigarro levam a problemas de saúde de longo prazo, incluindo maior risco de desenvolver doenças crônicas e infecções. A expressão de ACE-2 é aumentada em fumantes e pacientes com doença pulmonar de obstrução crônica. A ACE-2 facilita a entrada de SARS-CoV-2 através do epitélio das vias aéreas. Pode haver diferenças baseadas no sexo relacionadas ao desenvolvimento de COVID-19. Este estudo confirma os perigos da vaporização na fisiologia do pulmão, causando inflamação e aumento da obstrução do fluxo de ar. Mostramos ainda que a vaporização aumenta a expressão de ACE-2 no pulmão, que é ainda mais intensificada pela exposição à nicotina em camundongos machos. Estes resultados destacam as diferenças baseadas no sexo na expressão ACE-2 no pulmão induzido por vapor que pode ser relevante para a susceptibilidade e infecção humana por SARS-CoV-2[20].

Fumar é um fator de risco conhecido para o desenvolvimento de infecções, incluindo vírus, e os dados emergentes sugerem que a vaporização pode não ser diferente. Além disso, os perigos de vaporização foram estabelecidos durante o EVALI 2019 (lesão pulmonar induzida por vapor de e-cigarro) como epidemia nos Estados Unidos. O aumento da prevalência de vaporização, especialmente nas populações mais jovens e masculinas, potencialmente representa um risco ainda maior durante a pandemia COVID-19. Se a vaporização na população humana induzir de forma semelhante a expressão de ACE-2 pulmonar, então a vaporização em si pode ser um fator de risco subestimado para infecção por SARS-CoV-2. Identificar riscos evitáveis, como uso de cigarro eletrônico e vaporização, com subsequente validação na população humana, pode ajudar a prevenir e / ou mitigar a infecção por SARS-CoV-2 e o desenvolvimento de COVID-19[20].

A pandemia COVID-19 afetou mais de 114 milhões de pessoas e resultou em mais de 2,5 milhões de mortes até agora. Algumas pessoas têm maior suscetibilidade, o que influencia tanto a infectividade do SARS-CoV-2 quanto a gravidade do COVID-19. Fumar está associado ao aumento da ACE-2, o receptor do SARS-CoV-2, que facilita sua entrada pelo pulmão. No entanto, apesar do uso generalizado de e-cigarros, também conhecido como 'vaping',

Parecer USP - OS 01/2021 - GGTAB (COVID19) (1553355) SEI 25351.911221/2019-74 / pg. 1932

pouco é conhecido sobre os efeitos da vaporização na expressão de ACE-2 e como isso afeta a infecção por SARS-CoV-2. Além disso, o efeito adicionado da nicotina no vapor também é desconhecido. Assim, testou-se se a vaporização induz a expressão de ACE-2 no pulmão de camundongo. Os camundongos expostos ao vapor do cigarro eletrônico (± nicotina) resultaram em um aumento significativo na inflamação peribronquiolar e no influxo de células do sistema imunológico para as vias aéreas. O vapor aumentou os níveis de proteína-1 quimioatraente de monócitos, interleucina 1β e KC no fluido de lavagem broncoalveolar em ambos os sexos, que foram posteriormente aumentados pela nicotina (enquanto o aumento na interleucina 6 foi independente do sexo e da nicotina). A redução da capacidade inspiratória basal com a exposição ao vapor ocorreu independentemente do sexo ou nicotina. O aumento da hiper-responsividade das vias aéreas induzida por metacolina foi independente do sexo; no entanto, em camundongos fêmeas, foi significativo apenas no grupo exposto à nicotina. A expressão de ACE-2 no pulmão foi aumentada em camundongos machos em uma maneira dependente de nicotina em comparação com os ratos fêmeas. Coletivamente, enquanto a vaporização (± nicotina) induziu inflamação das vias aéreas e comprometimento da função pulmonar, a indução de ACE-2 do pulmão ocorreu em um grau significativamente maior no masculino exposto a vapor contendo nicotina em comparação com feminino. Assim, por meio desses efeitos na expressão de ACE-2 nos pulmões e nas vias aéreas, a própria vaporização pode facilitar a entrada do SARS-CoV-2 nas vias aéreas[20].

Avaliando os riscos potenciais de vaping para a saúde em jovens, as análises químicas do vapor JUUL / e-cig revelaram a presença de alguns dos mesmos tóxicos e cancerígenos encontrados no cigarro combustível, incluindo compostos de carbonil (por exemplo, aldeídos: formaldeído, acetaldeído, acroleína), radicais livres, compostos orgânicos voláteis, embora geralmente em concentrações substancialmente mais baixas. Os níveis comparativamente reduzidos destes produtos químicos no vapor JUUL / e-cig é consistente com o fato de que, ao contrário cigarros tradicionais que "queimam" tabaco, JUUL ou outros dispositivos eletrônicos 'aquecem' um líquido para produzir um aerossol (vapor) que os usuários inalam em seus pulmões. Os níveis reduzidos de tóxicos e

Parecer USP - OS 01/2021 - GGTAB (COVID19) (1553355) SEI 25351.911221/2019-74 / pg. 1933

carcinógenos no vapor JUUL / e-cig podem implicar em menor risco à saúde; no entanto, eles não podem equivaler a nenhum risco. Na verdade, a exposição a muitos dos mesmos constituintes de vapor JUUL / e-cig, em várias concentrações, foi associado a uma ampla gama de doenças respiratórias, doenças cardiovasculares, relacionadas com doença de imunidade (inflamatória) e câncer. Deve-se ressaltar que os efeitos de longo prazo do uso de JUUL / e-cig na saúde ainda não foram totalmente determinados. Portanto, é imperativo investigar as consequências para a saúde do uso crônico de JUUL / e-cig, particularmente entre os jovens com maior probabilidade de ter pouco ou nenhum histórico de tabagismo. Porque os usuários JUUL adultos são mais propensos a serem usuários duplos (ou seja, alternam entre vaporização e tabagismo) ou ter uma história anterior de tabagismo (ex-fumantes), é importante descobrir a influência de (JUUL) vaporização em usuários jovens sem os efeitos de confusão de fumar no passado. A literatura existente sobre os riscos potenciais para a saúde da vaporização é muitas vezes criticada pelo fato de que os sujeitos do estudo em muitos relatos, principalmente consistem em usuários adultos de e-cig com histórico anterior ou atual de tabagismo, ou seja, ex-fumantes de vapers ou usuários duplos, respectivamente. Isso complicou a interpretação dos resultados, pois não está claro se os efeitos observados nos usuários do e-cig são: (I) devido aos efeitos persistentes do tabagismo anterior (em ex-fumantes) ou tabagismo atual (em usuários duplos); (II) causado unicamente por vaporização atual; ou (III) uma combinação dos dois fatores. Investigar as consequências para a saúde do uso de JUUL em jovens fornece uma oportunidade única para separar os efeitos biológicos de vaporização 'exclusiva' enquanto descarta o tabagismo como um fator de confusão[21].

Análise recente da Pesquisa Nacional de Tabaco para Jovens de 2020 (NYTS) mostrou declínios no uso atual de e-cig entre os alunos dos EUA, quando 19,6% do ensino médio (3,02 milhões) e 4,7% dos alunos do ensino superior (550.000) relataram o uso atual de e-cig em 2020. Em comparação, em 2019, 27,5% dos alunos do ensino médio (4,11 milhões) e 10,5% do ensino superior (1,24 milhões) relataram o uso atual de e-cig. Mais recentemente, os resultados da pesquisa Monitorando o Futuro (MTF), que é uma amostra transversal anual representativa nacionalmente de alunos da 10ª e 12ª série dos EUA pesquisados

Parecer USP - OS 01/2021 - GGTAB (COVID19) (1553355) SEI 25351.911221/2019-74 / pg. 1934

entre fevereiro e junho de 2017 a 2020, revelou tendências ligeiramente diferentes, mas consistentes. A pesquisa MTF em 2020 mostrou que a prevalência de vaporização para o 10º e 12º ano do ensino médio alunos foi de 22% para o uso nos últimos 30 dias, 32% para o uso nos últimos 12 meses e 41% para uso vitalício; esses níveis não são significativamente diferentes de aqueles encontrados pela mesma pesquisa em 2019. As diferenças em taxas de uso entre as pesquisas MTF 2020 e NYTS podem ter surgido devido a vários motivos. Por exemplo, o MTF pesquisou apenas o 10ª e 12ª série, em comparação com o NYTS pesquisando todos os níveis médio e alto níveis de escolaridade; a coleta de dados MTF em 2020 foi encurtada devido para a pandemia COVID-19; e os alunos podem diferir em sua disposição para responder com sinceridade a uma proposta acadêmica vs. inquérito. Ao todo, apesar dos declínios relatados pelo NYTS no uso atual de e-cig entre os alunos do ensino fundamental e médio dos EUA em 2020, é importante ressaltar que aproximadamente 3,6 milhões de adolescentes americanos ainda usaram e-cigs (usuários 'atuais'), dos quais 80% relataram o uso de produtos aromatizantes, como frutas, hortelã, mentol e doces, sobremesas ou outros E-líquidos com sabor de doces. Juntos, esses dados mostram que até o início de março de 2020, quase um em cada cinco alunos do ensino médio e um em cada dez alunos do ensino superior nos EUA usou ativamente e-cigs, o que é indicativo de uma epidemia contínua de vaping juvenil[21].

Desde o surto da doença coronavírus 2019 (COVID-19), causada por síndrome respiratória aguda grave coronavírus 2 (SARS-CoV-2), em Wuhan, China, em dezembro de 2019, a doença se espalhou para 192 países, e se tornou uma pandemia global. A partir de 1º de abril de 2021, a doença infectou mais de 129 milhões e matou mais de 2,8 milhões de pessoas em todo o mundo (dados JHU CSSE COVID-19, 2021). Os EUA detêm o recorde nada invejável de ter aproximadamente um quarto dos casos globais e um quinto de todas as mortes relacionadas a esta doença. A pandemia global de COVID-19 causou estragos em praticamente todos os aspectos da vida diária, incluindo hábitos de vida, como o uso de substâncias, especificamente fumar e vaporizar. Preocupações sobre fumar e vaporizar predispondo a COVID-19 causou mudanças no uso de cigarro de tabaco e a frequência e padrões de uso de e-cig em diversas

Parecer USP - OS 01/2021 - GGTAB (COVID19) (1553355) SEI 25351.911221/2019-74 / pg. 1935

populações. Além disso, mandatos de permanência em casa e relacionados à pandemia e de restrições, especialmente em reuniões sociais, onde o uso do produto tabaco e o compartilhamento de dispositivos e-cig são mais comuns (particularmente entre os jovens), impactaram a acessibilidade, o ponto de compra e ambiente de uso para e-cigs e cigarros. Além disso, os investigadores começaram a decifrar como os mecanismos biológicos subjacentes e fatores comportamentais envolvidos no fumo e na vaporização podem modular a infecção por COVID-19, a transmissão e os resultados clínicos[21].

É biologicamente plausível que fumantes e vapers possam estar em aumento do risco de COVID-19 devido ao uso crônico de cigarros de tabaco e que cigs eletrônicos podem enfraquecer o sistema respiratório e comprometer a resposta do sistema imunológico. A inalação de muitos produtos químicos presentes em ambos (cigarros combustíveis e vapor eletrônico) é conhecida por provocar processos de resposta inflamatória, o que pode exacerbar a inflamação causada por COVID-19. Isso pode, por sua vez, acionar / promover “tempestades de citocinas” e resposta imune hiperinflamatória que são características de casos graves de COVID-19. Além disso, COVID-19 afeta principalmente os pulmões porque o SARS-CoV-2 entra nas células hospedeiras através da enzima conversora de angiotensina 2 (ACE2), que é mais abundante nas células alveolares do tipo II dos pulmões. O vírus usa uma glicoproteína de superfície especial para se ligar a ACE2 (indistintamente denominado "receptor ACE2"), e entrar na célula hospedeiro. Assim, o receptor ACE2 fornece o ponto de entrada para o coronavírus entrar nas células, exercer seus efeitos, e causar COVID-19. De significância, o ACE2 é regulado positivamente (mais abundante) em fumantes em comparação com não fumantes. Fatores comportamentais envolvidos tanto em fumar quanto em vaporizar, como movimentos manuais e tocar o rosto, pode elevar o risco de infecção por COVID-19 e de transmissão, especialmente quando praticada na ausência de comportamentos de proteção, como lavagem adequada das mãos. Além disso, compartilhamento de dispositivos e-cig, o que é comum entre os vapers, especialmente os jovens (provavelmente reduzido devido a “ficar em casa” e restrições a encontros sociais), podem ajudar a espalhar doença, por facilitar a transmissão de casos assintomáticos. Também é apresentada uma hipótese concorrente de que a

Parecer USP - OS 01/2021 - GGTAB (COVID19) (1553355) SEI 25351.911221/2019-74 / pg. 1936

nicotina protege contra COVID-19 com base na premissa de que (I) a nicotina exerce efeitos anti-inflamatórios contra a COVID-19 ao ativar o receptor nicotínico de acetilcolina (nAChR); e (II) nicotina regula negativamente a expressão de ACE2 através da modulação do sistema renina-angiotensina-aldosterona. No entanto, deve ser enfatizado que há uma distinção clara entre a utilidade "potencial" de nicotina para prevenção ou tratamento de COVID-19, quando administrada através de adesivos transdérmicos, em oposição à nicotina sendo inalada via fumo ou vaporizada. No mínimo, o primeiro dos dois (ou seja, fumar) é um fator de suscetibilidade para, se não uma causa de, muitas comorbidades que predispõem a infecção por COVID-19 e desfechos desfavoráveis. Essas comorbidades incluem doença pulmonar obstrutiva crônica (DPOC), câncer, doença cardiovascular (DCV) [por exemplo, cardiomiopatia, artéria coronária doença e insuficiência cardíaca], doença renal crônica, diabetes tipo 2 mellitus e obesidade. Portanto, independentemente da utilidade hipotética de nicotina para prevenção ou tratamento de COVID-19, simplesmente não é uma opção encorajar as pessoas a ‘fumar’ como forma de proteção contra a doença[21].

Considerando que a Juul Labs Inc. relatou $ 1,9 bilhão em vendas nos primeiros nove meses de 2019, a receita da empresa caiu para US $ 1,1 bilhão durante o mesmo período em 2020. A receita estimada para Juul Labs Inc. no último trimestre de 2020 foi de US $ 340 milhões. Embora as razões subjacentes para as mudanças observadas na JUUL, as vendas ainda precisam ser investigadas, as preocupações com a segurança da vaporização, especialmente na sequência de “e-cig, ou vaporização, lesão pulmonar associada ao uso do produto (EVALI), proibição de produtos de vaporização com sabor, juntamente com a orientação de permanência em casa e restrições relacionadas à pandemia, afetando acessibilidade, compra e ambiente de uso podem merecer atenção. Significativamente, a queda nas vendas da JUUL durante a pandemia coincidiu com um aumento nas vendas de cigarros de tabaco. Relatos recentes mostram que o declínio de décadas nos EUA as vendas de cigarros pararam durante a pandemia. Ao todo, a relação altamente complexa entre vaporização e tabagismo, que existia antes da era COVID-19, parece ter evoluído ainda mais durante a pandemia, com vários fatores que conduzem a prevalência de vaping

Parecer USP - OS 01/2021 - GGTAB (COVID19) (1553355) SEI 25351.911221/2019-74 / pg. 1937

e tabagismo, em direções semelhantes ou diferentes, conforme relatado para várias populações. A prevalência de vaping e tabagismo, bem como tendências de venda para JUUL e outros produtos de vaporização e cigarros de tabaco nos EUA e em todo o mundo no (s) próximo (s) ano (s) dependerá de uma ampla gama de determinantes de quais questões relacionadas ao COVID-19 provavelmente estarão no topo da lista[21].

A relação entre o uso atual exclusivo de cigarro, de cigarro eletrônico (E cigarro) e do uso duplo, e a COVID-19 ainda não estão claras. Este estudo visa avaliar a associação entre diferentes padrões de uso de tabaco e doença coronavírus 2019 (COVID-19), sintomas, testes, infecção autorrelatada e comportamentos de distanciamento social nos Estados Unidos e no Reino (Reino Unido). Os dados vêm da primeira onda do Centro de Estudos Longitudinais (CLS) de pesquisa COVID-19, compreendendo quatro coortes de nascimento (N = 13.077, com idades entre 20-63 anos) pesquisadas entre 2 a 31 de maio de 2020, durante a pandemia COVID-19. Características sociodemográficas e resultados relacionados a COVID-19 (sintomas, testes, diagnóstico e comportamentos de distanciamento social) foram comparados em diferentes grupos de usuários de produtos (não usuários, usuários exclusivos de cigarros, usuários exclusivos de cigarros eletrônicos e uso duplo). Em todas as quatro coortes, 12,6% e 4,9% dos entrevistados eram usuários de cigarros exclusivos atuais e usuários de cigarros eletrônicos, respectivamente, com aproximadamente 3% dos respondentes sendo usuários duplos. Significativas diferenças na prevalência foram observadas entre diferentes padrões de uso de tabaco e sintomas de COVID-19 ($p = 0,02$), infecção autorreferida ($p = 0,04$) e comportamentos de distanciamento social ($p < 0,001$). O uso atual de cigarro e e-cigarro duplo foi associado a chances 2,15 vezes maiores de relatar infecção por COVID-19 (aOR = 2,15; CI [1,15–4,05]). A conformidade de comportamentos de distanciamento social foram as mais baixas para usuários duplos atuais (aOR = 0,58; IC [0,41–0,83]) e usuários de cigarros exclusivos (aOR = 0,72; IC [0,63-0,92]). Achados de coortes de nascimento nacionalmente representativas destacam maior número de usuários duplos (cigarro e DEFs) e prevalência de sintomas de COVID-19, infecção autor referida e não aderência a comportamentos de distanciamento social. Associações significativas de infecção por COVID-19 com duplo uso do

Parecer USP - OS 01/2021 - GGTAB (COVID19) (1553355) SEI 25351.911221/2019-74 / pg. 1938

produto, e que usuários duplos, bem como usuários exclusivos de cigarros, estavam ligados a adesão a comportamentos de distanciamento social. Como evidências crescentes sugerem que o uso de produtos de tabaco está fortemente associado a infecções e progressões de COVID-19, o apoio à cessação do tabagismo e o monitoramento adicional do uso de tabaco múltiplo devem ser reforçados como medidas preventivas para enfrentar a pandemia[22].

Foi identificada uma regulação positiva na expressão de mRNA de ACE2 e densidade celular com inalação de vapor de cigarro eletrônico em pulmões de homens, mas não em mulheres. Esses efeitos mediados pela nicotina não foram refletidos na análise de expressão de ACE2 no plasma sanguíneo, limitando assim o potencial de ACE2 circulante para ser usado como um biomarcador representativo de níveis pulmonares. Mais estudos devem ser direcionados para determinar se o cigarro eletrônico e a inalação de nicotina subsequentemente levam a patologia de função pulmonar alterada após infecção viral ativa por SARS-CoV-2, e se esses efeitos no ACE2 podem persistir a longo prazo após a interrupção do uso de e-cigarro. Finalmente, dado o aumento dramático no uso de E-cigarros por adolescentes nos Estados Unidos e maior incidência de infecção por COVID-19 encontrada em usuários de cigarros eletrônicos, esses achados revelam uma base biológica putativa que provavelmente atenua esse aumento de suscetibilidade, portanto destacando a necessidade de informar a política para restringir ainda mais o uso de cigarros eletrônicos entre os jovens[23].

Evidências em humanos sugerem uma correlação entre o tabagismo de nicotina e sintomas respiratórios graves com o contágio por COVID-19. No tecido pulmonar, a enzima conversora de angiotensina 2 (ACE2) parece estar mecanicamente subjacente à entrada viral. Foi investigado se a inalação de vapor de cigarro eletrônico altera ACE2 e a expressão do receptor acetilcolina nicotínica (nAChR) em camundongos machos e fêmeas. No pulmão masculino, a inalação de vapor de nicotina induziu um significativo aumento em ACE2 mRNA e proteína, mas surpreendentemente, essas diferenças não foram encontradas em mulheres. Além disso, tanto a inalação de veículo quanto de vapor de nicotina regulou negativamente as subunidades α5 nAChR em ambos os sexos, enquanto não foram encontradas diferenças na expressão da

Parecer USP - OS 01/2021 - GGTAB (COVID19) (1553355) SEI 25351.911221/2019-74 / pg. 1939

subunidade α7 nAChR. Finalmente, os níveis sanguíneos de ACE2 não diferiram com a exposição, indicando que a amostragem de sangue não é um indicador suficiente de alterações pulmonares de ACE2. Juntos, esses dados indicam uma ligação direta entre a vaporização do cigarro eletrônico e o aumento da expressão de ACE2 no tecido pulmonar masculino, que assim, revela um mecanismo subjacente de maior vulnerabilidade à infecção por coronavírus em indivíduos com vaporização da nicotina[23].

A doença por Coronavírus 2019 (COVID-19) é uma crise de saúde pública, mas seus efeitos sobre os usuários do tabaco permanecem mal definidos. Este relato teve como objetivo avaliar a relação entre o tabaco e as percepções de risco específicas do produto para COVID-19, e mudanças no uso do tabaco desde o início da pandemia. Uma amostra (n = 776) de fumantes exclusivos nos últimos 30 dias (n = 238), de usuários exclusivos de cigarro eletrônico (n = 143) e de usuários duplos (n = 395) residentes nos EUA e com 18 anos ou mais foram coletados de 27 de abril a 8 de junho de 2020. Associações ajustadas entre tabaco e percepções de risco de COVID-19 específicas do produto (ou seja, risco de fumantes / vapores para COVID-19 relativo para não fumantes / não vapers) e as mudanças no uso do tabaco desde o início da pandemia foram avaliadas usando modelos de probabilidades proporcionais parciais. A maioria dos que usavam cigarros (63,7%) e e-cigarros (56,1%) considerou que o risco de COVID-19 foi maior para usuários de seus produtos de tabaco do que para não usuários. Vinte e quatro por cento dos fumantes aumentaram o uso de cigarros desde o início da pandemia e 28,0% diminuíram. Da mesma forma, 27,3% dos usuários de cigarros eletrônicos aumentaram o uso de cigarros eletrônicos desde o início da pandemia e 23,8% diminuíram. Percepções de risco mais elevadas para COVID-19 foram associadas a reduções no uso de tabaco desde o início da pandemia para usuários exclusivos de cigarros eletrônicos e usuários duplos[24].

Descobriu-se que as percepções de risco para COVID-19 atribuídas a um produto específico do tabaco (cigarro ou e-cigarro) foram um significativo preditor de mudanças no uso desse produto do tabaco desde que a pandemia começou. Entre ambos os usuários exclusivos de cigarros eletrônicos e os usuários duplos, maior será o nível de risco percebido para COVID-19 pelos usuários de um

Parecer USP - OS 01/2021 - GGTAB (COVID19) (1553355) SEI 25351.911221/2019-74 / pg. 1940

determinado produto do tabaco, e maior a probabilidade de os entrevistados terem diminuído o uso desse produto desde o início da pandemia. Além disso, também foi observado que os usuários diários de tabaco eram geralmente mais propensos a ter aumentado o uso de tabaco desde a pandemia do que os usuários não diários. Esta é uma descoberta importante, pois mostra que, pelo menos no curto prazo, usuários exclusivos de cigarros eletrônicos e usuários duplos estão dispostos a mudar seus comportamentos de uso de tabaco com base em suas percepções de risco COVID-19 específicas de produtos de tabaco, mas esse usuário diário pode estar mais propenso a aumentar seu consumo de tabaco[24].

Essas descobertas enfatizam a importância da disseminação de informações de saúde para usuários de tabaco no risco para COVID-19, pois as percepções de risco específicas do produto do tabaco podem ser um importante determinante das mudanças no uso do tabaco durante uma crise de saúde pública. Este resultado é consistente com trabalho recente, que descobriu que: as mensagens que ligam o fumo a COVID-19 podem ser promissoras para desencorajar o fumo e pode ter o benefício adicional de também desencorajar a vaporização. No entanto, também reconhecemos que neste caso específico, a elaboração de mensagens de saúde pública é complicada pelo trabalho contínuo que tenta definir o impacto do uso do tabaco na incidência e gravidade do COVID-19. Pesquisas futuras devem ser direcionadas para como as mensagens de saúde pública podem alcançar melhor os usuários de tabaco durante surtos de doenças respiratórias infecciosas e por que fumantes exclusivos parecem ser menos responsivos à percepção de riscos para COVID-19[24].

Apresentamos 3 casos de um quadro respiratório febril, cuja doença inicialmente foi considerada como devida a COVID-19. Os sintomas de COVID-19 são inespecíficos e podem ser vistos em uma variedade de outras doenças infecciosas e condições não infecciosas. É substancial a sobreposição nos sinais e sintomas de apresentação de EVALI e COVID-19, e sintomas constitucionais são uma característica tão comum de EVALI quanto eles são de COVID-19. Isso destaca a importância de uma história completa. Todos os pacientes que apresentam esses sintomas devem ser questionados sobre o uso de

Parecer USP - OS 01/2021 - GGTAB (COVID19) (1553355) SEI 25351.911221/2019-74 / pg. 1941

substâncias. Considerando que EVALI é um diagnóstico de exclusão, a identificação do uso de vaporização ou E-cigarro na história, altera o diagnóstico diferencial e posterior avaliação no tratamento. Além da história, o uso de tomografia computadorizada de tórax é também importante para diferenciar essas 2 entidades. No entanto, embora a TC possa ser útil, não é recomendado como um teste diagnóstico de primeira linha. Além de um histórico preciso, para COVID-19, o "padrão ouro" de diagnóstico permanece o teste de amplificação de ácido nucleico, cujas sensibilidade e especificidade são altas em condições ideais. No entanto, o desempenho do teste depende da qualidade da amostra e a duração da doença no momento do teste, com taxas de falso-negativo variando de menos de 5% a 40%, dependendo da fonte da amostra. Este relato destaca a importância de uma história precisa, bem como o risco de erro diagnóstico e preconceito na definição de um diagnóstico em uma situação de pandemia. Dados os sinais e sintomas semelhantes, a maioria dos médicos irá considerar COVID-19 primeiro, em vez de outra causa. Isso é apropriado durante uma pandemia, mas também é imperativo considerar diagnósticos alternativos se o resultado do teste repetido é negativo. Os clínicos devem estar cientes do potencial de viés cognitivo, incluindo o viés de ancoragem e disponibilidade. A ancoragem ocorre quando os médicos colocam ênfase nas características da apresentação inicial do paciente que pode levar à dispensa de informações aprendidas mais tarde no curso clínico. O viés de disponibilidade se refere ao julgamento de um médico sobre a probabilidade um diagnóstico baseado na facilidade com que um exemplo desse diagnóstico é gerado mentalmente. Eventos recentes ou emocionais são frequentemente considerados mais prováveis de ocorrer novamente pela clareza com que são lembrados. Isso é especialmente verdadeiro durante a COVID-19. Considerando que COVID-19 é uma condição que deve estar no topo de um diagnóstico diferencial de uma doença respiratória febril, uma história completa é fundamental para identificar os fatores e características de risco para outros diagnósticos, então solicite o diagnóstico e intervenções terapêuticas podem ser realizadas e vieses de ancoragem e disponibilidade evitados[25].

Durante o estado de alerta e assim que o confinamento decretado pela pandemia COVID-19 terminou, um estudo Inter setorial foi realizado na Espanha entre 4 e

Parecer USP - OS 01/2021 - GGTAB (COVID19) (1553355) SEI 25351.911221/2019-74 / pg. 1942

22 de maio de 2020 por voluntários que concluíram uma pesquisa online autoadministrada. O objetivo deste estudo era saber como o período de confinamento afetou o consumo de tabaco e outros produtos relacionados, na população espanhola adulta. A pesquisa consistiu em 18 questões relativas a características sociodemográficas, do consumo de tabaco e de outros produtos relacionados, à exposição a fumo passivo e a percepção de risco de COVID-19 associado com o consumo. Perguntas sobre tabaco e outros produtos relacionados foram colocados a fim de comparar consumo antes e durante o confinamento. A pesquisa foi concluída por 17.017 pessoas. Houve redução na prevalência de tabagismo diário e nenhuma mudança foi observada nos produtos consumidos em ambos os períodos (6,73%). A prevalência de exposição ao fumo passivo em casa durante o confinamento entre não fumantes diminuiu (61,83%). A maioria dos respondentes da pesquisa relatou que o consumo de tabaco e o E-cigarro aumentou o risco de contrair COVID-19 e de sofrer complicações graves (39,09% e 31,80% respectivamente)[26].

Então, em pesquisa transversal online com 2.791 adultos do Reino Unido recrutados no ano de 2020, colheu dados autorrelatados pelos participantes sobre características sociodemográficas, diagnóstico e suspeita de COVID-19, estado de vaporização, mudanças em vaporização e motivação para parar de vaporizar desde a COVIID-19. Não houve diferenças no diagnóstico ou na suspeita de COVID-19 entre nunca, atual ou ex-vapers. Fatores indicaram que havia evidência suficiente para descartar pequenas associações negativas (protetoras) entre o estado de vaporização e o diagnóstico / suspeita de COVID-19. Entre os vapers atuais (n = 397), 9,7% (IC 95% 6,8-12,6%) da vaporização autorreferida foi menor do que o normal desde a COVID-19, 42,0% (37,2-46,9%) da vaporização autorreferida foi maior e 48,3% (43,4–53,2%) não relataram nenhuma mudança. Em análises ajustadas, vaping foi menos associado às mulheres (aOR = 3,40, IC 95% 1,73-6,71), não morar com filhos (aOR = 4,93, 1,15-21,08) e tabagismo simultâneo (aOR = 8,77, 3,04 25,64), enquanto vaporizar mais foi associado a ser mais jovem (aOR = 5,26, 1,37–20,0), morando sozinho (aOR = 2,08, 1,14–3,85) e diagnosticado / suspeito de COVID-19 (aOR = 4,72, 2,60-8,62). Entre vapers atuais, 32,2% (IC 95% 27,5–36,8%) foram motivados a parar desde a COVID-19, parcialmente motivado pela COVID-19, e

Parecer USP - OS 01/2021 - GGTAB (COVID19) (1553355) SEI 25351.911221/2019-74 / pg. 1943

21,0%, (10,5–31,4%) dos ex-vapers recentes pararam de vaporizar devido à COVID-19[27].

Quando avaliado por autor relato em uma amostra da população do Reino Unido, a suspeita de Covid-19 não foi associada ao status de vaporização. Entre os atuais vapers, metade não alterou seu consumo de vaporização desde COVID-19, com cerca de 40% relatando um aumento na vaporização e 10% relatando uma diminuição. Vaping menor foi associado às mulheres, não viver com crianças e tabagismo simultâneo, enquanto vaping foi mais associado com ser mais jovem, morar sozinho e diagnóstico ou suspeita de COVID-19. A motivação para parar de vaping estava parcialmente relacionada à COVID-19. Um pequeno número de ex-vapers recentes pararam de vaporizar devido à COVID-19, enquanto quase metade dos ex-vapers recentes estava pensando em retomar a vaporização. Diferente trabalho anterior sobre o tabagismo, concluiu que parece não haver uma forte associação entre vaporização e diagnóstico / suspeita de COVID-19 no presente estudo. Além disso, a COVID-19 pode ter contribuído para reforçar diferentes padrões de comportamento (conforme observado para o tabagismo e álcool) de tal forma que uma proporção de pessoas parou completamente desde COVID-19, com outros vapores mais[27].

A COVID-19 se tornou uma pandemia global, com mais de 81 milhões de casos em todo o mundo. Para avaliar as mudanças no uso do tabaco como resultado da pandemia, pesquisamos uma amostra de conveniência de usuários de tabaco atuais entre abril e junho de 2020. A amostra foi retirada de um registro de pesquisa de usuário de tabaco (n = 3396) da Penn State College of Medicine em Hershey, Pensilvânia, EUA. Os participantes que responderam à pesquisa e eram elegíveis para este estudo (n = 291) eram 25,6% do sexo masculino, 93% brancos e com média de idade de 47,3 (DP = 11,6) anos. Não houve relatos de participantes testando positivo para COVID-19, mas 21,7% relataram ter sintomas associados ao vírus[28].

A maioria dos participantes relatou acreditar que o risco de contrair COVID-19 era o mesmo para não usuários de tabaco e 58% acreditavam que eles estavam sob um risco maior de sofrer complicações graves em comparação com não

Parecer USP - OS 01/2021 - GGTAB (COVID19) (1553355) SEI 25351.911221/2019-74 / pg. 1944

usuários de tabaco. As percepções de maiores riscos de infecção e complicações graves foram associadas a uma maior importância de parar de fumar, o que sugere que os fumantes podem ser motivados a sair devido à ameaça de COVID-19. Fumantes inscritos em testes de cessação de tabagismo durante a pandemia relataram que sua motivação para parar de fumar foi alterada pela pandemia. Um estudo entre fumantes do Reino Unido e Austrália descobriram que 45% dos entrevistados queriam mais informações sobre tabagismo e riscos à saúde por COVID-19. Mensagens baseadas na saúde sobre tabagismo e risco de COVID-19 podem ser importantes durante esse tempo, para capitalizar qualquer aumento do interesse em parar de fumar entre a população. Algumas mensagens baseadas em COVID-19 e cessação foram implementadas[28].

Os resultados deste estudo fornecem uma visão preliminar sobre a percepção dos usuários de tabaco e a ameaça de infecção por COVID-19, e como essas crenças influenciaram seus comportamentos de uso de tabaco durante os primeiros estágios da pandemia de COVID-19. Descobrimos que muitos usuários de tabaco aumentaram o uso de tabaco (tanto o uso de cigarros quanto de cigarros eletrônicos) em resposta à pandemia de COVID-19. Aumentos no uso do tabaco foram relatados em todo o mundo. Isso é preocupante porque as evidências preliminares sugerem que o uso do tabaco leva a uma maior suscetibilidade a complicações de COVID-19. Além disso, um maior uso pode levar a maior dependência, o que pode prolongar o uso e dificultar o abandono do hábito. As razões mais comumente relatadas para o aumento do uso foram estresse, mais tempo disponível para usar tabaco (por exemplo, trabalhar em casa) e tédio enquanto estão em quarentena. Outros relatos encontraram um raciocínio semelhante para o aumento do uso de cigarros e e-cigarros durante a pandemia. Enquanto muitos aumentaram o uso do tabaco, outros indicaram tentar desistir em resposta à pandemia, com sete (7/291; 2,4%) conseguindo parar. A maioria daqueles que tentaram parar relatou fazê-lo sem usar nenhum produto aprovado pelo FDA. O sucesso de parar de fumar pode ser melhorado se mais fumantes usarem medicamentos comprovados para aumentar a chance de alcançar a abstinência a longo prazo. É sabido que muitos adultos evitaram cuidados médicos durante a pandemia, até mesmo cuidados de rotina que

Parecer USP - OS 01/2021 - GGTAB (COVID19) (1553355) SEI 25351.911221/2019-74 / pg. 1945

oferecem oportunidades para discussões sobre a cessação do uso do tabaco. Acesso a opções remotas comprovadas para cessação como entrega em domicílio de medicamentos ou aconselhamento de tele saúde, como está sendo usado em muitas outras áreas da medicina, seriam bem adequadas para o tratamento do tabaco durante a pandemia. Além disso, como as pessoas estão evitando ambientes públicos, deve-se considerar como isso afeta os sistemas de apoio social, como o aconselhamento em grupo[28].

O tabagismo convencional é conhecido por aumentar a suscetibilidade a infecções e conduzir inflamação nos pulmões. Recentemente, descobriu-se que os fumantes têm níveis mais elevados no risco de desenvolver formas graves de doença coronavírus 2019 (COVID-19). No cigarro eletrônico a inalação de aerossol (vaporização) foi associada a vários distúrbios pulmonares inflamatórios, incluindo a recente epidemia de lesão pulmonar associada ao uso de cigarro eletrônico ou vaporizador (EVALI), e estudos recentes sugeriram que a vaporização altera a suscetibilidade do hospedeiro a patógenos como coronavírus 2 da síndrome respiratória aguda grave (SARS-CoV-2). Para avaliar o impacto da vaporização nas vias inflamatórias pulmonares, incluindo a conversão do receptor da enzima angiotensina 2 (ACE2) conhecido por estar envolvido na infecção por SARS-CoV-2, camundongos foram expostos a aerossóis de cigarros eletrônicos por 60 minutos diários por 1-6 meses e foram submetidos à análise de expressão gênica. O agrupamento hierárquico revelou que extensas mudanças de expressão gênica ocorreram nos pulmões de camundongos consanguíneos e não consanguíneos. Particularmente, grandes reduções em IgA e CD4 foram identificadas, indicando comprometimento das respostas do hospedeiro aos patógenos via reduções nas imunoglobulinas e células T-CD4. Também foram reduzidos outros componentes, consistente com a diminuição das defesas do hospedeiro através da diminuição dos neutrófilos e / ou monócitos nos pulmões. Gráficos de enriquecimento de conjunto de genes (GSE) demonstraram supra regulação da expressão gênica relacionada à ativação celular especificamente em neutrófilos. Como neutrófilos são um potencial condutor de lesão pulmonar aguda em COVID-19, aumento da ativação de neutrófilos nos pulmões sugere que os vapers estão em maior risco de desenvolver formas mais graves de COVID-19. O receptor através do qual o

Parecer USP - OS 01/2021 - GGTAB (COVID19) (1553355) SEI 25351.911221/2019-74 / pg. 1946

SARS-CoV-2 infecta as células hospedeiras, ACE2, foi encontrado em ter regulação positiva moderada em camundongos expostos a canetas de vapor sem sabor, e posterior regulação positiva (seis vezes) com exposição ao aerossol de hortelã JUUL. Nenhuma mudança foi encontrada em camundongos expostos a aerossóis gerados pelo dispositivo Mod sem sabor. Estes achados sugerem que dispositivos de vaporização específicos e componentes de E-líquidos têm um efeito sobre a expressão de ACE2, aumentando potencialmente a suscetibilidade ao SARS-CoV-2. Esses dados demonstram que a crônica e diária inalação de aerossóis de cigarros eletrônicos altera fundamentalmente as condições inflamatórias e imunológicas dos pulmões. Assim, os usuários de vapores de cigarros eletrônicos podem estar em maior risco de desenvolver infecções e distúrbios inflamatórios dos pulmões[29].

Esta análise testou a hipótese de que o uso atual de cigarro eletrônico estava associado a um risco aumentado de infecção por SARS-CoV-2 em pacientes que procuram atendimento médico. O uso de cigarro eletrônico e convencional foi verificado por meio de uma ferramenta de registro eletrônico de saúde, e o diagnóstico de COVID-19 foi verificado por um registro institucional validado. Um total de 69.264 pacientes com idade superior a 12 anos, fumaram cigarros ou vaporizaram-se e procuraram cuidados médicos na Mayo Clinic entre 15 de setembro de 2019 e 30 de novembro de 2020 foram incluídos. A idade média era de 51,5 anos, 62,1% eram mulheres e 86,3% eram brancos; 11,1% estavam fumando cigarros ou usando cigarros eletrônicos e 5,1% testaram positivo para SARS-CoV-2. Pacientes que usavam apenas cigarros eletrônicos não eram mais propensos a ter um diagnóstico de COVID-19 (OR 0,93 [0,69-1,25], P = 0,628), enquanto aqueles que usaram apenas cigarros tiveram um risco reduzido (OR 0,43 [0,35-0,53], P <0,001). O OR para usuários duplos ficou entre esses 2 valores (OR 0,67 [0,49-0,92], P = 0,013). Embora cigarros eletrônicos tenham o potencial bem documentado de causar danos, não parecem aumentar a suscetibilidade à infecção por SARS-CoV-2. Este resultado sugere a hipótese de que quaisquer efeitos benéficos do tabagismo convencional sobre a suscetibilidade não são mediados pela nicotina[30].

Parecer USP - OS 01/2021 - GGTAB (COVID19) (1553355) SEI 25351.911221/2019-74 / pg. 1947

No geral, as doenças pulmonares pediátricas continuam sendo uma fonte significativa de morbidade e mortalidade infantil. Embora os avanços tenham sido feitos no tratamento de distúrbios de sibilância e doenças pulmonares relacionadas à prematuridade, a carga de cuidados de saúde permanece alta. A patogênese dessas doenças pulmonares crônicas é complexa e multifatorial. Agora está claro que o ambiente de agravos desempenha um papel no aumento da suscetibilidade à asma pediátrica e a distúrbios de sibilância, agravando as doenças pulmonares pré-existentes. Entre os fatores ambientais que afetam o desenvolvimento do pulmão, a fumaça do cigarro é certamente uma das mais prevalentes, apesar de ser evitável. Enquanto o número de fumantes adultos e o consequente risco de exposição secundária ao fumo diminuiu ao longo tempo, a introdução de cigarros eletrônicos e outros dispositivos de vaporização trouxe à tona novas questões de saúde, como a EVALI e o aumento da suscetibilidade ao tabagismo tradicional subsequente entre os adolescentes. Os efeitos de longo prazo da exposição ao cigarro combustível são atribuíveis à inflamação crônica e disfunção imunológica que levam à remodelação e fibrose do tecido, susceptibilidade infecciosa e eventualmente declínio da função pulmonar. A síndrome respiratória aguda grave subsequente ao coronavírus 2 representa uma nova adição ao vasto número de doenças infecciosas que pode afetar as crianças, e a atual "dimensão pandêmica" torna a COVID-19 uma ameaça muito comum. O espectro clínico da COVID-19 em crianças é amplo, variando de assintomático a grave o comprometimento respiratório e a síndrome inflamatória multissistêmica. Determinantes das síndromes clínicas COVID-19 entre a população pediátrica ainda estão sob investigação e novos fatores contribuintes continuam a surgir à medida que avançamos na pandemia. As variadas manifestações sugerem um papel para predisposição genética ou adquirida a mais graves respostas inflamatórias. O impacto de longo prazo da infecção por SARS-CoV-2 na função respiratória de crianças com ou sem doenças pulmonares subjacentes ainda precisam ser observadas. Os dados epidemiológicos são fundamentais para identificar possíveis fatores contribuintes e para orientar a pesquisa para melhor compreender a patogênese do COVID-19. Destacar a possível interação entre o ambiente inflamatório crônico induzido pela fumaça do cigarro e o estímulo hiperinflamatório da COVID-19 é fundamental. Esta combinação tem o potencial para exacerbar

Parecer USP - OS 01/2021 - GGTAB (COVID19) (1553355) SEI 25351.911221/2019-74 / pg. 1948

lesão pulmonar em pulmões em desenvolvimento já afetado por condições subjacentes, como doença do pulmão crônico da prematuridade, asma e distúrbios de sibilância. Enquanto evidências sobre a interseção da fumaça do cigarro e os efeitos pulmonares da COVID-19 permanecem limitados no momento, concorda-se com recomendações provenientes das principais associações de saúde para encorajar fortemente a cessação do tabagismo durante a pandemia de SARS-CoV-2 em andamento. Crianças e adolescentes com doenças pulmonares pré-existentes representam uma população extremamente vulnerável, em particular durante este período sem precedentes de acesso reduzido aos recursos de cuidados de saúde, mandatos para ficar em casa que podem aumentar o risco de exposição secundária ao fumo de membros da família e o isolamento social pode encorajar comportamentos viciantes, como vaping em jovens[31].

A lesão pulmonar associada ao uso de cigarro eletrônico ou vaporizador (EVALI) é uma síndrome inflamatória complexa observada predominantemente em adolescentes e adultos jovens. O perfil clínico e laboratorial pode facilmente simular condições infecciosas e não infecciosas. A exclusão dessas condições é essencial para estabelecer o diagnóstico. Recentemente, a nova pandemia de doença coronavírus 2019 (COVID-19) introduziu a síndrome inflamatória multissistêmica em crianças (MIS-C). O conhecimento do MIS-C está evoluindo. Os critérios atuais para estabelecer o diagnóstico não são específicos e têm características que se sobrepõem ao EVALI, tornando o diagnóstico preciso um desafio clínico durante a transmissão contínua de COVID-19 na comunidade. Relato de caso: Três adultos jovens avaliados em nosso departamento de emergência por febre prolongada e sintomas gastrointestinais e respiratórios foram avaliados inicialmente para possível MIS-C devido a ligações epidemiológicas com COVID-19 e foram eventualmente diagnosticados com EVALI. As características clínicas, laboratoriais e radiológicas de ambas as entidades são exploradas, bem como o manejo médico adequado. Por que um médico de emergência deve estar ciente disso? A consciência do médico sobre a sobreposição e diferenciação dos recursos EVALI e MIS-C é essencial para direcionar a avaliação diagnóstica apropriada e o manejo médico de

Parecer USP - OS 01/2021 - GGTAB (COVID19) (1553355) SEI 25351.911221/2019-74 / pg. 1949

adolescentes e adultos jovens que apresentam resposta inflamatória sistêmica durante o desdobramento da pandemia de COVID- 19[32].

A proporção ponderada de vapers variou de 2,86% a 6,42% para os estados dos EUA. O número diário de casos COVID-19 infectados variou de 0 a 11.743 com uma média de 362 casos diários e uma mediana de 69 casos diários em todos os estados nos EUA durante o período de 21 de janeiro de 2020 a 25 de abril de 2020. O mapa indicou uma associação positiva entre a prevalência de vaporização e a incidência de COVID-19 por 10.000 em nível estadual. Durante o mesmo período, o número diário de mortes variou de 0 a 4.556 com o número médio de mortes diárias em 20 e o número médio de mortes diárias em 1 em todos os estados dos EUA. Os estados com maior proporção de vapores também apresentaram maior número de casos diários de COVID-19. Para cada aumento de um por cento na prevalência de vaporização, a prevalência de casos COVID-19 aumentou 0,3139 vezes (IC 95%: 0,0554–0,5723) em média na escala logarítmica. Tanto o tamanho da população em escala logarítmica em cada estado quanto a proporção de menos ensino médio tiveram uma associação positiva com os casos diários de COVID-19. Sexo masculino, saúde física deficiente, câncer e obesidade tiveram uma associação negativa com os casos diários de COVID-19. A proporção de fumantes atuais em cada estado não foi significativamente associada aos casos diários de COVID-19 em cada estado. Estados que tinham uma proporção maior de vapores também tiveram um número maior de mortes por COVID-19 diárias. Com um aumento de um por cento na prevalência de vaporização, a prevalência de mortes por COVID-19 aumentou 0,3730 vezes (IC 95%: 0,0815-0,6646) em média na escala logarítmica. Casos confirmados diariamente, tamanho da população do estado em escala logarítmica, proporção de brancos, negros e hispânicos foram positivamente associados ao número diário de mortes por COVID-19 em cada estado. A proporção de pessoas de 35 a 44 anos com câncer e obesidade foi associada negativamente ao número diário de mortes por COVID-19 em cada estado. A proporção de pessoas com 65 anos ou mais, a proporção de pessoas com doenças respiratórias e a proporção de fumantes atuais em cada estado não foram significativamente associadas ao número diário de mortes por COVID-19 em cada estado[33].

Parecer USP - OS 01/2021 - GGTAB (COVID19) (1553355) SEI 25351.911221/2019-74 / pg. 1950

Existem associações positivas entre a proporção ponderada de vapers em cada estado dos EUA e o número diário de casos e mortes de COVID-19 em cada estado dos EUA. Essas associações positivas sugerem que os vapers podem ter uma suscetibilidade aumentada a casos e mortes de COVID-19. A avaliação sistemática da vaporização entre os pacientes, juntamente com estudos adicionais sobre as associações da vaporização com infecções e mortes por COVID-19 em nível individual são necessários para explorar mais esta associação positiva entre a vaporização e casos e mortes por COVID-19[33].

Uma amostra representativa da população na Inglaterra de abril a maio de 2020 foi estudada com os objetivos de estimar (1) associações entre COVID-19 autorrelatado, lavagem das mãos, tabagismo, uso de cigarro eletrônico e terapia de reposição de nicotina (NRT) e (2) a extensão em que a COVID-19 levou ao usuário de fumo e vapores a parar e a fumar mais dentro de casa. A amostra incluiu 3.179 adultos com idade ≥ 18 anos. Os participantes que relataram que definitivamente ou pensavam ter coronavírus foram classificados como tendo COVID - 19 autorreferido. Os participantes foram questionados com que frequência lavam as mãos ao voltar para casa, antes de preparar os alimentos, antes de comer ou antes de tocar o rosto. Eles também foram questionados se, devido ao COVID - 19, eles (1) tentaram parar de fumar, (2) tentaram parar de vaporizar e (3) mudaram a quantidade que fumam dentro de casa. As probabilidades de COVID-19 autorreferido foram significativamente maiores entre os fumantes atuais [20,9%, odds ratio ajustada (aOR) = 1,34, intervalo de confiança de 95% (IC) = 1,04-1,73] e longo prazo (> 1 ano) ex-fumantes (16,1%, aOR = 1,33, IC 95% = 1,05-1,68) em comparação com nunca fumantes (14,5%). Ex-fumantes recentes (<1 ano) tiveram chances não significativamente maiores de COVID-19 autorreferido (22,2%, aOR = 1,50, IC 95% = 0,85-2,53). Os fatores indicaram que havia evidência suficiente para descartar grandes diferenças no COVID - 19 autorrelatado pelo uso de NRT e diferenças médias pelo uso de cigarro eletrônico. Com exceção da lavagem das mãos antes do toque facial, o envolvimento em comportamentos de lavagem das mãos foi alto (> 85%), independentemente do uso de nicotina. Uma minoria (12,2%) das tentativas de parar de fumar nos últimos 3 meses foi supostamente desencadeada pelo

Parecer USP - OS 01/2021 - GGTAB (COVID19) (1553355) SEI 25351.911221/2019-74 / pg. 1951

COVID-19, e aproximadamente um em cada 10 usuários atuais de cigarros eletrônicos relatou ter tentado parar de fumar por causa do COVID-19. Na Inglaterra, os fumantes atuais e ex-fumantes de longo prazo parecem ter maiores chances de COVID-19 autorreferidos em comparação com nunca fumantes em análises ajustadas, mas não houve grandes diferenças entre as pessoas que usaram terapia de reposição de nicotina ou cigarros eletrônicos . O envolvimento na lavagem das mãos parece ser alto, independentemente do uso de nicotina ou tabaco. Uma minoria de fumantes no último ano e usuários atuais de cigarros eletrônicos, respectivamente, relatam tentativa de parar de fumar / vaping devido ao COVID-19[34].

Em agosto de 2019, o primeiro caso de EVALI (cigarro eletrônico ou vaping, lesão pulmonar associada ao uso do produto) foi relatado aos Centros de Controle e Prevenção de Doenças dos Estados Unidos (CDC). O número de casos atingiu o pico em setembro de 2019 e, a partir de 18 de fevereiro de 2020, 2.807 casos EVALI foram relatados com 68 mortes. Devido ao declínio da incidência de casos EVALI e ao surgimento da pandemia COVID-19, as atualizações do CDC foram interrompidas em fevereiro. No entanto, mais recentemente, surgiram preocupações sobre a convergência de vaporização e seus efeitos com a infecção por COVID-19 - especialmente em jovens. Acredita-se que uma das principais causas do surto de EVALI seja o acetato de vitamina E, que foi adicionado para vaporizar produtos como diluente. Foi encontrado no fluido de lavagem broncoalveolar de casos, mas não em participantes saudáveis do controle. Produtos que contêm tetraidrocanabinol e a compra ou obtenção de produtos de fontes informais, como família e amigos, também foram observadas em muitos dos casos. Infelizmente, embora seja compreensível nas circunstâncias atuais, como novas atualizações EVALI não estão sendo publicadas pelo CDC, e os casos estão diminuindo, as causas exatas do surto, que são provavelmente multifatoriais, provavelmente permanecerão incertas, embora a pesquisa esteja em andamento. Um estudo publicado em 4 de agosto de 2020, descreve achados patológicos de amostras de autópsia e biópsia pulmonar de pacientes com EVALI, submetidas ao CDC, e fornece informações valiosas para auxiliar na compreensão do surto. O artigo enfatiza que EVALI continua sendo um diagnóstico de exclusão, destacando a importância de uma

Parecer USP - OS 01/2021 - GGTAB (COVID19) (1553355) SEI 25351.911221/2019-74 / pg. 1952

anamnese completa, especialmente considerando que os sintomas e as manifestações clínicas se sobrepõem aos de algumas doenças respiratórias infecciosas, incluindo a COVID-19[35].

Os autores também observam que a série de casos de autópsia - que se provaram valiosos durante a pandemia COVID-19 - pode esclarecer em termos de diagnósticos alternativos, melhorar os esforços de vigilância e pode fornecer informações sobre o curso clínico da doença e patologia subjacente, o que pode apontar para novas direções de tratamento. Digno de nota, um estudo recente de base populacional publicado em 11 de agosto de 2020, que pesquisou 4.351 adolescentes e jovens adultos com idades entre 13–24 anos, destacou como os efeitos da vaporização podem agora estar colidindo com o risco de COVID-19. Aqueles que relataram o uso de cigarros eletrônicos apenas, ou uso duplo com tabaco, tiveram um risco cinco ou sete vezes maior, respectivamente, de um diagnóstico de COVID-19, em comparação com os não usuários. Essas descobertas foram ajustadas para vários fatores de confusão importantes, como idade, sexo e obesidade. Usuários duplos nos últimos 30 dias também correram um risco maior de apresentar sintomas semelhantes aos do COVID. Dado o conhecido dano aos pulmões em casos EVALI, destacado na série de autópsias descrita acima, o achado de um risco aumentado de um diagnóstico de COVID-19 em quem vape é pertinente. Evidências preliminares também sugeriram que a nicotina pode regular positivamente o receptor ACE2, o ponto de entrada do vírus SARS-CoV-2, e há trabalhos em andamento para estudar os efeitos da vaporização neste receptor[35].

O acúmulo de evidências para os riscos de COVID-19 em quem usa cigarros eletrônicos levou os legisladores a escrever uma carta ao comissário da Food and Drug Administration (FDA) dos Estados Unidos pedindo que os cigarros eletrônicos fossem retirados do mercado durante a pandemia. Embora geralmente se acredite que os mais jovens correm um risco menor de desenvolver a doença COVID-19 do que os grupos de idade mais avançada, todos os esforços devem ser feitos para prevenir a vaporização de uma população jovem e suscetível. Passos na direção certa foram dados no ano passado. Isso inclui aumentar a idade em que os cigarros eletrônicos podem ser

Parecer USP - OS 01/2021 - GGTAB (COVID19) (1553355) SEI 25351.911221/2019-74 / pg. 1953

comprados, a legislação US Tobacco 21, as medidas do FDA em fevereiro de 2020 para reduzir o número de sabores disponíveis e a tributação apropriada desses produtos nos EUA. Para muitos adultos, a pandemia foi um momento de parar de fumar e, de acordo com um estudo da Action and Smoking for Health e da University College London, mais de um milhão de pessoas pararam de fumar no Reino Unido durante a pandemia. Public Health England recomenda e-cigarros como uma opção para ajudar a parar de fumar; no entanto, certamente o princípio da precaução deve ser adotado para mitigar os danos potenciais aos pulmões e a suscetibilidade à infecção na era COVID-19. Os serviços de cessação do tabagismo devem se concentrar em ajudas tradicionais para parar de fumar enquanto o nível de evidência sobre segurança a longo prazo e uma possível interação entre COVID-19 e uso de cigarro eletrônico permanece incerto, e enquanto nosso conhecimento sobre as causas de EVALI continua a se desenvolver[35].

Um total de 4.351 participantes completaram a pesquisa online de 50 estados dos EUA, do Distrito de Columbia e de três territórios da união. Usuários duais nos últimos 30 dias tiveram 4,7 vezes mais probabilidade de apresentar sintomas relacionados ao COVID-19 (intervalo de confiança de 95% [IC]: 3,07 a 7,16). Experimentar esses sintomas foi quase duas vezes mais provável entre participantes afro-americanos / negros, hispânicos, outros / multirraciais, com baixo peso e obesos; 1,8 vezes mais provável entre lésbicas, gays, bissexuais, transgêneros e jovens questionadores; e 1,6 vezes mais probabilidade entre aqueles que não cumprem o abrigo no local. Os usuários sempre de cigarros eletrônicos foram 3,3 vezes (IC 95%: 1,77 a 5,94), os usuários sempre duplos foram 3,6 vezes (IC 95%: 1,96 a 6,54) e os usuários sempre de cigarros apenas 3,9 vezes (IC de 95%: 1,43 a 10,86) mais probabilidade de fazer o teste de COVID-19. Usuários duais de 30 dias anteriores tiveram nove vezes (IC 95%: 5,43 a 15,47) e usuários de cigarros eletrônicos anteriores de 30 dias tiveram 2,6 vezes (IC 95%: 1,33 a 4,87) mais probabilidade de adquirir COVID-19 testado. O teste foi 2 a 3 vezes mais provável entre homens, afro-americanos / negros, outros / multirraciais e aqueles que estavam abaixo do peso. Os usuários sempre duplos foram sete vezes (IC 95%: 1,98 a 24,55), os usuários sempre de cigarros eletrônicos apenas cinco vezes (IC 95%: 1,82 a 13,96) e os usuários duais nos

Parecer USP - OS 01/2021 - GGTAB (COVID19) (1553355) SEI 25351.911221/2019-74 / pg. 1954

últimos 30 dias foram 6,8 vezes (IC 95%: 2,40 a 19,55) com maior probabilidade de ser diagnosticado com COVID-19. Os fatores sociodemográficos associados a um diagnóstico COVID-19 positivo incluíram ser masculino, outro gênero / não binário, hispânico, outro / multirracial e conclusão da mãe de ensino superior ou pós-graduação. Como um possível fator de risco subjacente para baixa imunidade ao COVID-19 entre os jovens, estar abaixo do peso foi associado a um risco 2,5 vezes maior de um diagnóstico COVID-19 positivo (IC 95%: 1,05 a 6,20). Além disso, estar em um estado com 11% e20% de casos COVID-19 positivos aumentava a probabilidade de uma pessoa ser diagnosticada como positiva (IC 95%: 1,19 a 21,39)[36].

Nossos resultados de uma amostra nacional de adolescentes e adultos jovens mostram que o uso de cigarros eletrônicos e o uso duplo de cigarros eletrônicos e cigarros são fatores de risco subjacentes significativos para COVID-19, o que não havia sido demonstrado anteriormente. As descobertas têm implicações diretas para os provedores de cuidados de saúde perguntarem a todos os jovens e jovens infectados com COVID-19 sobre o histórico de uso de cigarros e e-cigarros; para que pais, escolas e organizações baseadas na comunidade orientem os jovens a aprender mais sobre como os cigarros eletrônicos e o uso duplo afetam os sistemas respiratório e imunológico; para que a Food and Drug Administration regule efetivamente os cigarros eletrônicos durante a pandemia COVID-19; e para o desenvolvimento e disseminação de mensagens de prevenção COVID-19 voltadas para os jovens para incluir o cigarro eletrônico e o uso duplo[36].

Em 2019, os Estados Unidos experimentaram o surgimento da epidemia de lesão pulmonar associada a vapor (EVALI). Vaping é agora conhecido por resultar no desenvolvimento e progressão de doenças pulmonares graves em jovens e saudáveis. A falta de regulamentação sobre cigarros eletrônicos nos Estados Unidos resultou em mais de 2.000 pacientes e 68 mortes. Examinamos a representação clínica do EVALI e investigamos as evidências científicas de como a exposição aos cigarros eletrônicos pode ser mortal. Demonstrou-se que o vapor do cigarro eletrônico afeta vários processos celulares, o metabolismo celular e causa danos ao DNA (o que tem implicações para o câncer). O uso de

Parecer USP - OS 01/2021 - GGTAB (COVID19) (1553355) SEI 25351.911221/2019-74 / pg. 1955

cigarro eletrônico está associado a um risco maior de desenvolver doenças pulmonares incapacitantes, como doença pulmonar obstrutiva crônica (DPOC), que se desenvolveria daqui a vários anos, aumentando a carga já existente relacionada ao fumo. O papel da vaporização e da suscetibilidade ao vírus ainda não foi determinado; no entanto, a vaporização pode aumentar a virulência e o potencial inflamatório de vários patógenos pulmonares e também está associada a um risco aumentado de pneumonia. Como surgiu para o tabagismo, grande cautela também deve ser dada à vaporização em relação à infecção por SARS-CoV-2 e a pandemia de COVID-19. Infelizmente, os cigarros eletrônicos são continuamente promovidos e vistos como uma alternativa mais segura ao tabagismo. Os cigarros eletrônicos e sua natureza modificável são prejudiciais, pois os pulmões não foram projetados para a inalação crônica de vapores de cigarros eletrônicos. É interessante notar que os cigarros eletrônicos demonstraram não ajudar na cessação do tabagismo. Um verdadeiro perigo reside na vaporização, que, se ignorada, levará a custos futuros desastrosos[37].

Fumar e / ou vaporizar aumenta o risco de morte por COVID-19? Dada a situação atual do mundo, no combate à pandemia de síndrome respiratória aguda grave-coronavírus-2 (SARSCoV-2), o papel da vaporização do cigarro eletrônico ainda não foi descoberto na suscetibilidade ao vírus. O tabagismo tradicional está progressivamente implicado no aumento da suscetibilidade ao vírus. Em observações iniciais com micrografias histopatológicas descritivas representativas de seis indivíduos, mostramos imuno-histoquimicamente que a expressão da proteína da enzima conversora de angiotensina-2 (ACE2) está aumentada nas pequenas vias aéreas do tecido pulmonar ressecado de fumantes atuais com DPOC e fumantes com função pulmonar saudável em comparação com controles. ACE2 é um membro do sistema renina-angiotensina-aldosterona (RAAS), um sistema regulador vital para a homeostase cardiovascular e pulmonar. Vemos expressão aumentada de ACE2 localizada em pneumócitos tipo 2, macrófagos alveolares e a extremidade apical do epitélio das pequenas vias aéreas, que é limitada ou inexistente em tecido controle não-fumante. ACE2 foi identificado como o local de ligação para o vírus com afinidade surpreendente, e pesquisas emergentes sugerem que fumar e DPOC podem aumentar esse potencial. Além disso, experimentos em células epiteliais

Parecer USP - OS 01/2021 - GGTAB (COVID19) (1553355) SEI 25351.911221/2019-74 / pg. 1956

brônquicas primárias revelam que o aumento induzido pelo fumo na expressão de ACE2 é mediado pela sinalização de 7-nAChR de uma forma dependente de nicotina[37].

A nicotina foi previamente implicada na interrupção do SRAA por meio da regulação positiva da ECA2, e é a razão pela qual os fumantes têm um risco aumentado de doença pulmonar crônica e doenças cardiovasculares. Na infância da pandemia de COVID-19, várias publicações sugeriram o bloqueio do SRAA como tratamento, abrindo discussão científica quanto à segurança e eficácia dessa via. Mais pesquisas são necessárias sobre o uso de tais inibidores em pacientes com COVID-19 e no período próximo a uma pandemia viral. O aumento da virulência do SARS-CoV-2 por meio da regulação positiva da ACE2 e de outras proteínas também pode ocorrer nos pulmões de quem vaporiza. A pesquisa nesta área é de imensa urgência, uma vez que a relação entre fumar e / ou vapores com infecção e transmissão de SARS-CoV-2 e progressão da doença COVID-19 deve ser revelada. Os pulmões não foram projetados para a inalação crônica de fumaça ou vapor, e a confirmação da suscetibilidade aumentada a um vírus tão mortal é uma reiteração enfática desse ponto[37].

Em abril de 2020, durante a pandemia da doença coronavírus precoce de 2019 (COVID-19), oito pacientes hospitalizados com e-cigarro, ou vaping, lesão pulmonar associada ao uso do produto (EVALI) foram relatados ao Departamento de Saúde Pública da Califórnia (CDPH). Os pacientes residiam em cinco condados e tinham entre 14 e 50 anos (mediana = 17 anos); sete tinham idade <21 anos. Todas as hospitalizações ocorreram em abril de 2020, uma mediana de 4 dias (variação = 4–13 dias) após o início dos sintomas. Quatro pacientes foram internados em uma unidade de terapia intensiva; dois necessitaram de ventilação mecânica. O teste de ácido nucléico para SARS-CoV-2, o vírus que causa COVID-19, foi realizado em todos os pacientes no momento da hospitalização; todos os testes deram resultados negativos. Sete pacientes foram testados duas ou mais vezes, e amostras do trato respiratório inferior foram testadas de pacientes intubados e ventilados mecanicamente. Os pacientes atenderam às definições de caso EVALI da Califórnia e do CDC, incluindo teste de patógeno respiratório negativo e achados de imagem do tórax

Parecer USP - OS 01/2021 - GGTAB (COVID19) (1553355) SEI 25351.911221/2019-74 / pg. 1957

consistentes com EVALI. Os prestadores de cuidados de saúde documentaram pela primeira vez a suspeita de EVALI nas suas notas nos dias de hospital 1–8 (mediana = dia 3), depois de os testes para SARS-CoV-2 apresentarem resultados negativos. Seis pacientes relataram vaporizar produtos contendo tetraidrocanabinol (THC), um relatou vaporizar apenas produtos contendo nicotina e um não especificou os produtos vaporizados. Sete pacientes tiveram resultados positivos no teste de THC na triagem de drogas na urina; um paciente não testado na triagem de drogas na urina relatou vaping de THC. Nenhuma ligação epidemiológica foi identificada entre os pacientes. Dois pacientes relataram ter obtido seus produtos vaping de amigos; seis pacientes não foram questionados ou não revelaram a origem do produto de vaporização. O uso recreativo de cannabis é legal na Califórnia para adultos com idade ≥21 anos. Os produtos podem ter sido adquiridos de fontes informais ou não licenciadas por pacientes com idade <21 anos que relataram o uso do produto THC[38].

A Califórnia identificou 210 casos EVALI hospitalizados durante 18 de junho de 2019 - 23 de fevereiro de 2020, e 65 de 87 (75%) pacientes entrevistados relataram o uso de produtos de vaporização de THC obtidos de fontes informais. As hospitalizações por EVALI atingiram o pico em todo o país em setembro de 2019. Por causa das quedas substanciais nos casos EVALI após seu pico em setembro de 2019, o CDC interrompeu a coleta de relatórios de casos EVALI em fevereiro de 2020. No entanto, os estados poderiam continuar a coletar dados sobre os casos EVALI. Não está claro se os casos EVALI continuaram a ocorrer e foram subnotificados ou perdidos ou se esses casos podem representar a incidência de fundo de EVALI conforme identificado anteriormente pela revisão de dados sindrômicos do CDC. Como os sinais e sintomas de EVALI e COVID-19 podem ser semelhantes (por exemplo, tosse, febre e diarreia), os profissionais de saúde devem manter a suspeita clínica de EVALI durante a pandemia de COVID-19. É importante que os profissionais de saúde perguntem aos pacientes com sintomas consistentes com EVALI, especialmente adolescentes e adultos jovens, sobre o uso de cigarros eletrônicos, ou vaporização, durante as avaliações do COVID-19[38].

Parecer USP - OS 01/2021 - GGTAB (COVID19) (1553355) SEI 25351.911221/2019-74 / pg. 1958

Atualmente, os cigarros eletrônicos, ou e-cigarros, tornaram-se extremamente populares entre os jovens sob o pretexto de serem uma alternativa segura à fumaça do tabaco. Ele fornece nicotina ao aquecer um líquido de vapor contendo nicotina, agentes aromatizantes e diferentes solventes em um aerossol. O aerossol contém diferentes componentes prejudiciais, incluindo (mas não limitado) agentes aromatizantes, umectantes (como glicerina e propilenoglicol), contaminantes (como metais pesados) e subprodutos de solventes prejudiciais (incluindo formaldeído e acroleína), além de nitrosaminas específicas do tabaco. Todas essas substâncias podem prejudicar os sistemas cerebrovasculares e a barreira hemato encefálica (BBB) de uma forma não muito diferente do cigarro combustível (TS). Na verdade, relataram recentemente que o tabagismo crônico é responsável por interromper a integridade da BBB e promover a inflamação vascular. Além disso, pode facilitar o aparecimento de AVC e piorar o quadro de lesão cerebral pós-isquêmica. Outro estudo recente também relatou que a vaporização do cigarro eletrônico pode diminuir a utilização de glicose neuronal, o que pode resultar em risco aumentado de lesão cerebral isquêmica e acidente vascular cerebral. Recentemente, sugeriram que cigarros eletrônicos à base de nicotina ou vaporização podem contribuir para a regulação positiva de ACE2, que também pode desempenhar um papel importante na progressão e no resultado de COVID-19[39].

A pandemia COVID-19 atingiu tremendamente as vidas de indivíduos e famílias em todo o mundo em um curto período. Isso deixou os profissionais de saúde e pesquisadores despreparados e com uma infinidade de perguntas a serem respondidas. Por exemplo, quem é mais vulnerável a esta infecção? Quais são os fatores de risco associados à gravidade desta infecção? Como lidar com a gravidade e a disseminação desse tipo de infecção no futuro? Mais importante, quais são os órgãos que podem ser afetados pela infecção por SARS-CoV-2, visto que precisamos cuidar dos pacientes atuais e também dos pacientes recuperados no futuro. A partir dos relatos de casos mencionados acima, pode-se especular que esse vírus pode afetar o SNC junto com o pulmão, o coração e o sistema gastrointestinal. Esses relatos de caso mostram a presença de distúrbios neurológicos em até 36,4% dos pacientes com COVID-19. No entanto, o mecanismo de invasão do SNC por COVID-19 é desconhecido. Uma das

Parecer USP - OS 01/2021 - GGTAB (COVID19) (1553355) SEI 25351.911221/2019-74 / pg. 1959

hipóteses prováveis é que pode chegar ao cérebro por meio do sistema nervoso olfatório presente na cavidade nasal. No entanto, a presença de SARS-COV, um membro da família do Coronavírus, no LCR sugere um mecanismo alternativo de invasão do SNC para essa classe de vírus. Uma vez que a BBB protege o parênquima cerebral de infecções virais e bacterianas, o dano a essa barreira biológica também pode levar ao acúmulo de vírus mortais como o SARS-CoV-2 no SNC. Vários estudos, inclusive em nosso laboratório, mostraram o efeito prejudicial do fumo e do cigarro eletrônico na integridade do BBB. Assim, pode-se especular que fumar pode levar ao aumento da gravidade da infecção por SARS-CoV-2, afetando a viabilidade e integridade da BBB, ao mesmo tempo que promove os níveis de expressão de ACE2 (o mediador responsável pela invasão de células SARS-CoV-2 e proliferação) em células endoteliais, glia e neurônios. Além disso, o aumento do nível circulatório no sangue de fator Willebrand (VWF) e a diminuição dos níveis de trombomodulina promovidos pelo fumo e pela vaporização podem desregular a homeostase do sangue, promovendo a coagulação do sangue e a formação de coágulo de sangue indesejado, o que aumenta gravemente o risco de acidente vascular cerebral e doenças cardiovasculares. Nesse estágio, está claro que estudos adicionais serão necessários para validar essas hipóteses, incluindo análises adicionais de amostras de autópsia de pacientes com COVID-19 fumantes e não fumantes ou a realização de estudos in vivo. Ratinho transgênico K18-hACE2 desenvolvido para estudos de SARS-CoV junto com modelos de roedores de exposição à fumaça de tabaco podem ser modelos animais disponíveis úteis para estudar a patogênese de SARS-CoV-2 e avaliar o impacto do tabagismo e vaporização na disfunção cerebrovascular e neurológica em pacientes com COVID-19[39].

A vaporização de cigarros eletrônicos (e-cig) está aumentando rapidamente nos Estados Unidos, pois os cigarros eletrônicos são considerados menos prejudiciais do que os cigarros combustíveis. No entanto, pesquisas limitadas foram conduzidas para entender o possível mecanismo que medeia a toxicidade e os efeitos pulmonares dos cigs eletrônicos. Nossa hipótese é que a exposição subcrônica e-cig induz resposta inflamatória e reparo desregulado / remodelação da matriz extracelular (ECM), que ocorre através do receptor nicotínico α7 de acetilcolina (nAChR α7). Camundongos adultos selvagens (WT), nAChRα7

Parecer USP - OS 01/2021 - GGTAB (COVID19) (1553355) SEI 25351.911221/2019-74 / pg. 1960

nocaute (KO) e células epiteliais pulmonares KO específicas (nAChRα7 CreCC10) foram expostos a aerossol e-cig contendo propilenoglicol (PG) com ou sem nicotina. Fluidos de lavagem broncoalveolar (BALF) e tecidos pulmonares foram coletados para determinar a resposta inflamatória induzida por e-cig e remodelamento de ECM, respectivamente. A exposição subcrônica ao e-cig com nicotina aumentou o influxo celular inflamatório de macrófagos e linfócitos T, incluindo citocinas pró-inflamatórias aumentadas em BALF e aumento do receptor ACE2 Covid-19, enquanto camundongos nAChR α7 KO mostram respostas inflamatórias reduzidas associadas à diminuição do receptor ACE2. Curiosamente, as metaloproteinases de matriz (MMPs), como MMP2, MMP8 e MMP9, foram alteradas tanto nos níveis de proteína quanto de transcrição de mRNA em fêmeas e machos, mas camundongos WT expostos apenas a PG mostraram um fenótipo dependente do sexo. Além disso, a MMP12 foi aumentada significativamente em camundongos machos expostos a PG com ou sem nicotina em um nAChR maneira dependente de α7. Além disso, a exposição subcrônica ao e-cig com ou sem nicotina alterou a abundância de proteínas da ECM, como colágeno e fibronectina, significativamente de maneira dependente do sexo, mas sem o papel direto do gene nAChR α7. Em geral, a exposição subcrônica ao cigarro eletrônico com ou sem inflamação pulmonar afetada pela nicotina e respostas de reparo / remodelação da ECM, que foram mediadas pelo nAChR α7 de maneira dependente do sexo[40].

Existem associações positivas entre a proporção ponderada de vapers em cada estado dos EUA e o número diário de infecções e mortes por COVID-19 em cada estado dos EUA. Essas associações positivas sugerem que os vapers podem ter uma suscetibilidade aumentada a infecções e mortes por COVID-19. A avaliação sistemática da vaporização entre os pacientes, juntamente com estudos adicionais sobre as associações da vaporização com infecções e mortes por COVID-19 em nível individual, é necessária para confirmar a associação positiva identificada entre a vaporização e infecções e mortes por COVID-19[41].

A proporção ponderada de vapers variou de 2,86% a 6,42% para os estados dos EUA. O número diário de casos COVID-19 infectados variou de 0 a 11.743 com uma média de 362 casos diários em todos os estados dos EUA durante o período

Parecer USP - OS 01/2021 - GGTAB (COVID19) (1553355) SEI 25351.911221/2019-74 / pg. 1961

de 21 de janeiro de 2002 a 25 de abril de 2020. Durante o mesmo período, o diário o número de mortes variou de 0 a 4.556 com o número médio de mortes diárias em 20 em todos os estados dos EUA. Estados que tinham uma proporção maior de vapers também tiveram um número maior de casos de infecção por COVID-19 diários. Para cada aumento de um por cento na proporção de vapers, o número de log de casos diários infectados com COVID-19 aumentou em 0,3139 (IC de 95%: 0,0554 - 0,5723) em média. As covariáveis incluídas no modelo GEE foram o tamanho da população estadual em escala logarítmica, masculino, menor que o ensino médio, saúde física deficiente, câncer, obesidade e fumante. Tanto o tamanho da população em escala logarítmica em cada estado quanto a proporção de menos do que o ensino médio tiveram uma associação positiva com a infecção diária por COVID-19. Sexo masculino, saúde física deficiente, câncer e obesidade tiveram uma associação negativa com a infecção diária de COVID-19. A proporção de fumantes atuais em cada estado não foi significativamente associada aos casos diários de infecção por COVID-19 em cada estado. Estados que tiveram uma proporção maior de vapores também tiveram um número maior de mortes por COVID-19 diárias. Com um aumento de 1% na proporção de vapers, o número log de mortes de COVID-19 aumentará 0,3705 (IC de 95%: 0,0623–0,6786) em média. As covariáveis no modelo incluíram o número de casos confirmados diariamente em cada estado, tamanho da população do estado em escala logarítmica, proporção de pessoas com idade entre 35-44, proporção de brancos, negros e hispânicos, proporção de pessoas com doenças respiratórias, câncer, ser obeso e ser fumante. Casos confirmados diariamente, tamanho da população do estado em escala logarítmica, proporção de brancos, negros e hispânicos e proporção de pessoas com doenças respiratórias foram associados positivamente com o número diário de mortes por COVID-19 em cada estado. A proporção de pessoas de 35 a 44 anos com câncer e obesidade foi associada negativamente ao número diário de mortes por COVID-19 em cada estado. Da mesma forma, a proporção de fumantes atuais em cada estado não foi significativamente associada ao número diário de mortes por COVID-19 em cada estado[41].

Apesar da presença de medidas de isolamento extraordinárias, a COVID-19 encontra-se em estado de expansão contínua em diferentes países e territórios

Parecer USP - OS 01/2021 - GGTAB (COVID19) (1553355) SEI 25351.911221/2019-74 / pg. 1962

locais. Devido à sua natureza de transferência de pessoa para pessoa, o distanciamento social e os protocolos de higiene rígidos são as principais estratégias para limitar o COVID-19 entre as comunidades. Fumar tabaco com o uso de cigarros e outros dispositivos, incluindo cigarros eletrônicos, Vape, JUUL e narguilés, ameaça a disseminação de gotículas salivares na forma de aerossóis, especialmente em casos de fumantes assintomáticos infectados com SARS-CoV-2. Fumar em grupos envolve aproximação física frequente e contato com fluido salivar, o que o torna não apenas um fator de risco para COVID-19, mas também para outros agentes infecciosos adquiridos do ambiente por meio da respiração. Além disso, a transmissão da infecção devido ao compartilhamento de alguns dispositivos para fumar, incluindo narguilé e cigarros eletrônicos, pode ser catastrófica. A ocorrência de infecção passiva por fumaça e aerossol de fumantes infectados assintomáticos também é concebível. Portanto, os fumantes devem ser incentivados a abandonar o tabagismo, principalmente em público e em grupos. Além disso, as áreas para fumantes devem ser bem ventiladas e devem ser para uso individual. Os fumantes devem usar dispositivos descartáveis com etiquetas rígidas de fumar e medidas de higiene seguras. O governo e as autoridades devem fornecer diretrizes rígidas aplicadas ao público e aos locais de trabalho para encorajar o abandono e a proibição do fumo. Para fornecer dados de suporte, estudos futuros relatando achados de infecção por COVID-19 específicos para fumantes relacionados à transmissão da doença, início, padrão, progresso, manejo e recuperação são recomendados[42].

Questão 3

Há evidências que correlacionem o uso de DEF a uma maior probabilidade de contágio e aumento da morbi/mortalidade por outras doenças infecciosas transmissíveis?

Os estudos que avaliam os efeitos da exposição ao dispositivo eletrônico para fumar do tipo IQOS na saúde são raros, especialmente em estudos epidemiológicos. Os estudos apresentados, tanto in vitro quanto em humanos, sugerem que pode haver uma correlação positiva entre o uso de produtos de

Parecer USP - OS 01/2021 - GGTAB (COVID19) (1553355) SEI 25351.911221/2019-74 / pg. 1963

tabaco aquecidos (HTP) e a ocorrência de doenças respiratória, particularmente impactos negativos na fisiologia pulmonar, células epiteliais brônquicas humanas, pneumonia eosinofílica aguda (AEP), rinite alérgica e asma. Aumento do nível de estresse oxidativo, disfunção mitocondrial e aumento de infecções no trato respiratório, diminuição do risco de doenças cardiovasculares e diminuição da 11-desidrotromboxano B2 (um biomarcador de ativação plaquetária), 8-epi-prostaglandina F2 (um biomarcador de estresse oxidativo), colesterol total, proteína C reativa, plaquetas e leucócitos foram observados. Parece necessário realizar pesquisas para avaliar a frequência do uso de HTP e seu impacto potencial na saúde humana. Pesquisas futuras devem se concentrar nas emissões de tóxicos e substâncias cancerígenas de produtos de tabaco aquecidos, inclusive na emissão de carbonilos (acroleína, acetaldeído e formaldeído) e hidrocarbonos aromáticos policíclicos (PAHs). Estudos futuros devem ser concebidos como estudos longitudinais, que serão capazes de medir a exposição em diferentes janelas de exposição. Estudos futuros devem ser controlados para possíveis fatores de confusão. A metodologia, especialmente a definição de um fumante IQOS com informações adicionais sobre o tabagismo passado, se houver, deve ser claramente indicada. Nenhum produto do tabaco provou ser seguro e livre de riscos. A pesquisa mostrou que os benefícios do HTP são controversos. Mais pesquisas são necessárias para determinar o que é curto e efeitos de longo prazo na saúde do uso de produtos HTP. Os governos devem introduzir um sistema para avaliação pré-comercialização de novos produtos de tabaco, incluindo HTP. Produtos de tabaco aquecidos podem ser uma alternativa para fumantes pesados que falharam no tratamento abrangente para o vício da nicotina[43].

A evidência atual em torno do impacto potencial da exposição ao cigarro eletrônico nos macrófagos alveolares, neutrófilos e células epiteliais pulmonares é limitada, mas crescente. Até o momento, estudos têm sido pequenos e as durações de exposição curtas. Tem havido muitas variações no modelo de exposição, dispositivo de e-cigarro e e-líquido utilizados, e ainda há lacunas importantes a serem preenchidas. No entanto, existem sinais consistentes de danos a curto prazo no macrófago alveolar, neutrófilos e disfunção epitelial. É provável que esses efeitos de curto prazo tenham implicações de longo prazo

Parecer USP - OS 01/2021 - GGTAB (COVID19) (1553355) SEI 25351.911221/2019-74 / pg. 1964

com a exposição repetida. Por exemplo, o declínio causado pelo cigarro eletrônico na esferocitose por macrófagos alveolares leva à redução da depuração de neutrófilos apoptóticos, levando à inflamação induzida por neutrófilos e à necrose secundária, que demonstrou contribuir para a fisiopatologia da DPOC. Além disso, a quimiotaxia de neutrófilos prejudicada e a suscetibilidade à formação de neutrófilos extracelulares (NET), como causada pela exposição ao cigarro eletrônico, também foram demonstradas em neutrófilos de pacientes com DPOC. Por fim, o aumento da secreção de interleucina-8 (IL-8) pelas células epiteliais pulmonares tem sido associado a pior obstrução na DPOC, com impacto multifatorial na fisiopatologia da doença. A demonstração da relação entre a disfunção celular relatada em estudos de cigarros eletrônicos e aqueles que conduzem a fisiopatologia em apenas uma doença pulmonar inflamatória crônica com cargas significativas de qualidade de vida destaca o potencial para o desenvolvimento de doenças crônicas com exposição persistente a cigarros eletrônicos. São necessários estudos extensivos que investiguem a contribuição dos receptores de nicotina, vias de sinalização, alterações transcricionais / epigenéticas e alterações metabólicas em todos os tipos de células. Embora grandes estudos longitudinais de vapers sejam necessários para determinar completamente os efeitos da vaporização crônica, esses estudos levarão anos, quando os cigarros eletrônicos podem ser incorporados à sociedade. Melhores estudos in vitro podem nos dar uma visão crucial sobre como os e-cigarettes afetam os principais tipos de células e, de maneira importante, como esses mecanismos diferem do tabagismo. Até que esses processos sejam compreendidos, não podemos informar com segurança aos formuladores de políticas, profissionais de saúde ou ao público sobre a segurança dos cigarros eletrônicos[44].

No uso de E-cigarro a lesão pulmonar induzida por vaporização (EVALI) causa um espectro de Tomografia Computadorizada (TC) com padrões de lesão pulmonar. Frequências relativas e associações com o comportamento de vaporização são desconhecidas. Tomografias computadorizadas de 160 indivíduos com EVALI de 15 instituições foram revisadas retrospectivamente. Foram definidos o padrão de pneumonia em organização do parênquima (OP) como regional ou difuso, e a consolidação de opacidade em vidro fosco (GGO)

Parecer USP - OS 01/2021 - GGTAB (COVID19) (1553355) SEI 25351.911221/2019-74 / pg. 1965

sem nódulos centro lobulares (NCs). O padrão de OP centrado nas vias aéreas foi definido como NCs difusos com pouco ou nenhum GGO, enquanto um padrão OP misto foi uma combinação dos dois. Outros padrões incluíram dano alveolar difuso (DAD), pneumonia eosinofílica aguda e hemorragia pulmonar. Casos eram classificados como atípicos se não se enquadrassem em um padrão. Achados de imagem, frequências de padrão, e a gravidade das lesões foram correlacionados com a substância vaporizada (derivados de maconha [tetraidrocanabinol], derivados de nicotina e ambos), frequência de vaporização, e geografia regional. Um total de 160 pacientes (79,4% homens) com idade média de 28,2 anos (variação, 15-68 anos) com EVALI foram submetidos a tomografia computadorizada. Setenta e sete (48,1%), 15 (9,4%) e 68 (42,5%) pacientes utilizaram a vaporização de THC, nicotina ou ambos, respectivamente. Achados comuns incluídos foram de GGO difusa ou em lobo inferior, poupando as regiões subpleural (78,1%), lobular (59,4%) ou peribroncovascular (PBV) (40%). Espessamento septal (50,6%), linfadenopatia (63,1%) e NCs (36,3%) eram comuns. A preservação PBV foi associada à idade mais jovem (P = 0,02). De 160 sujeitos, 156 (97,5%) tinham um dos seis padrões definidos. Parenquimatoso, centrado nas vias aéreas e padrões mistos de OP foram observados em 89 (55,6%), 14 (8,8%) e 32 (20%) pacientes, respectivamente. A pneumonia eosinofílica aguda (seis de 160, 3,8%), DAD (nove de 160, 5,6%), a hemorragia pulmonar (seis de 160, 3,8%) e padrões atípicos (quatro de 160, 2,5%) eram menos comuns. O aumento da frequência de vaporização foi associado a lesões mais graves (P = 0,008). Uma associação negativa foi definida entre vaporização por mais de 6 meses e o padrão DAD (P = 0,03). Dois indivíduos (1,25%) com padrão DAD morreram. Não houve relação entre o padrão e gravidade da lesão, localização geográfica e legalidade do uso recreativo de THC[45].

Estudos pré-clínicos observaram a exposição ao cigarro eletrônico levando ao comprometimento da imunidade inata do pulmão. Embora alguns dos efeitos da exposição ao cigarro eletrônico no sistema imunológico inato sejam semelhantes aos da exposição ao tabaco combustível, a literatura emergente sugere diferenças em mecanismos específicos do tipo de célula e do patógeno entre a exposição ao cigarro eletrônico e ao cigarro combustível na desregulação de

Parecer USP - OS 01/2021 - GGTAB (COVID19) (1553355) SEI 25351.911221/2019-74 / pg. 1966

imunidade inata. Os resultados identificados como específicos para o tipo de célula incluem: (I) função de barreira epitelial prejudicada, (II) esferocitose por macrófagos pulmonares prejudicada e (III) migração neutrofílica e fagocitose reduzida. Vários estudos pré-clínicos usaram células humanas primárias em cultura, bem como estudos de roedores in vivo inoculados com os patógenos respiratórios comuns de S. pneumoniae, H. influenzae não tipável, S. aureus, H. influenza ou HRV. Pontos finais adicionais identificados que são importantes para a imunidade inata do pulmão incluem homeostase lipídica desregulada e sinalização anormal de citocinas. Coletivamente, essas descobertas sugerem que a exposição ao aerossol do cigarro eletrônico prejudica significativamente a resposta imune inata do pulmão por meio de vários mecanismos propostos. Ter como alvo uma ou várias vias sozinhas ou em combinação pode fornecer desenvolvimento terapêutico futuro[46].

Embora avanços significativos tenham sido feitos no delineamento dos efeitos da exposição à inalação de cigarros eletrônicos no trato respiratório, ainda há trabalho adicional para esclarecer alguns dos mecanismos relacionados associados à doença pulmonar subjacente. Para fornecer maior consistência a esses mecanismos, pesquisas futuras são necessárias investigando: (I) os constituintes químicos dos líquidos dos cigarros eletrônicos, (II) os produtos aerossolizados dos líquidos dos cigarros eletrônicos e (III) componentes individuais, bem como misturas de componentes líquidos de cigarros eletrônicos e do cigarro que contribuem para a toxicidade. Estudos clínicos e translacionais adicionais são necessários para validar as vias identificadas observadas nos estudos pré-clínicos destacados nesta revisão. Evidências clínicas também são necessárias para avaliar se os usuários de cigarros eletrônicos, ou usuários de cigarros eletrônicos duplos e combustíveis, estão em maior risco de desenvolver infecção do trato respiratório em comparação com a população em geral[46].

Embora esses efeitos identificados na imunidade inata do pulmão não tenham sido estudados especificamente na população pediátrica, é plausível que essas alterações imunológicas adversas, ou mesmo inflamação sistêmica, possam ocorrer em nível subclínico em pacientes pediátricos com vaporização. Embora as implicações clínicas exatas dessas alterações adversas permaneçam

Parecer USP - OS 01/2021 - GGTAB (COVID19) (1553355) SEI 25351.911221/2019-74 / pg. 1967

desconhecidas, os sintomas clínicos de suporte dos achados pré-clínicos podem incluir tosse prolongada, úmida e / ou produtiva, sibilância ou dispneia recorrente em um paciente não asmático ou pigarro recorrente. Os sinais clínicos podem incluir hipoxemia, taquipneia, voz rouca ou inflamação sistêmica inexplicada. Quando alguns ou todos esses sinais ou sintomas de suporte são identificados, os pacientes adolescentes e adultos jovens devem ser rastreados para o uso de cigarros eletrônicos, incluindo o uso de novos produtos de vaporização descartáveis. No contexto clínico apropriado de infecções respiratórias recorrentes, os profissionais de saúde podem avaliar os primeiros sinais de colonização do trato respiratório contribuindo para esses sinais e sintomas com imagens do tórax e avaliação microbiológica para patógenos bacterianos e virais comuns e marcadores inflamatórios sistêmicos básicos [como C- proteína reativa (CRP)] [46].

Futuros estudos clínicos são necessários para ajudar a validar os achados pré-clínicos da exposição ao cigarro eletrônico, contribuindo para um aumento da suscetibilidade a infecções do trato respiratório secundárias ao comprometimento da imunidade inata. Mais especificamente, são necessários estudos prospectivos que avaliem os resultados clínicos relevantes de infecção respiratória. Exemplos de desfechos pertinentes incluem sinais e sintomas respiratórios inferiores recorrentes, culturas respiratórias das vias aéreas superiores e inferiores, incluindo novos patógenos, alterações nas imagens do tórax, taxas de hospitalização, uso de antibióticos ou outros tratamentos para infecções do trato respiratório inferior. Futuros ensaios clínicos também ajudarão a identificar se certas populações são mais suscetíveis a infecções respiratórias, como aquelas com doenças respiratórias subjacentes, grupos de idade mais jovens ou mais velhos e / ou determinado sexo ou grupos étnicos. Até que isso ocorra, a medida mais eficaz para prevenir doenças pulmonares por exposição por inalação é a abstinência do uso de cigarros eletrônicos. Pesquisadores, provedores de saúde e pais devem continuar a defender regulamentações mais rígidas para cigarros eletrônicos, ação legislativa e contra promoção para proteger crianças e jovens de começarem a usar cigarros eletrônicos[46].

Parecer USP - OS 01/2021 - GGTAB (COVID19) (1553355) SEI 25351.911221/2019-74 / pg. 1968

O uso de cigarros eletrônicos aumentou dramaticamente desde sua introdução em 2007. Complicações respiratórias, particularmente pneumonia lipoide, foram relatadas já em 2012. Um surto de lesão pulmonar em 2019 foi relatado em pacientes usando produtos de vaporização. Uma série de casos consecutivos de 17 pacientes internados em instituição rural, acadêmica e terciária com EVALI foi estudada. Dados demográficos, características de linha de base, comorbidades, comportamento de vaporização e curso do hospital foram registrados. Espécimes de lavagem bronco-alveolar foram avaliados para macrófagos. Os pacientes ofereceram materiais E-líquidos, e os vapores foram analisados para descrever o perfil químico. O achado mais comum na TC foram opacidades em vidro fosco bilaterais com predileção por zonas pulmonares inferiores. O padrão de lesão pulmonar mais frequente foi a pneumonia lipoide. A maioria dos pacientes EVALI estava gravemente doente, necessitando de ventilação ou ECMO. Os pacientes mais gravemente enfermos foram considerados positivos para manchas de ferro em macrófagos e apresentaram maior volatilidade nos níveis de compostos orgânicos (VOC) em análises químicas[47].

Em comparação com outras séries de casos em todo o país, os pacientes com EVALI eram mais velhos e tinham insuficiência respiratória mais grave. Presença de VOCs (possivelmente secundária a impurezas / aditivos), infecção concomitante e alto teor de ferro no BAL parecem estar altamente correlacionados com insuficiência respiratória grave e resultados ruins com EVALI neste coorte. Esses aditivos provavelmente variam de acordo com a região, especialmente considerando a ampla gama de produtos de vaporização disponíveis, alguns dos quais podem ser produtos de “laboratórios de garagem”. Além disso, o uso concomitante de THC, opiáceos, tabagismo e acesso precário a cuidados médicos podem estar desempenhando um papel importante. Pós-alta uma proporção significativa de pacientes continua a ter limitação respiratória. De acordo com as diretrizes recentes do CDC, devido ao aumento do risco de readmissão e morte, pacientes com EVALI devem ser acompanhados dentro de 48 horas e fortemente aconselhados sobre cessar a vaporização. Frente aos dados recentes que mostram que os jovens que usam

Parecer USP - OS 01/2021 - GGTAB (COVID19) (1553355) SEI 25351.911221/2019-74 / pg. 1969

cigarros eletrônicos estão em maior risco de COVID-19, é imperativo melhorar a conscientização pública e a educação sobre os riscos do cigarro eletrônico[47].

A lesão pulmonar associada ao uso de cigarro eletrônico ou produto vaporizador (EVALI) tem sido um risco importante para a saúde em ambos crianças e adultos. A fisiopatologia de EVALI não é bem compreendida. No entanto, especula-se que certas substâncias como o acetato de vitamina E (VEA), particularmente em cartuchos de vapor contendo maconha pode resultar em lesão pulmonar e levar a disfunção respiratória. EVALI é frequentemente visto na ausência de infecções, mas descobriu-se que está associado a ambas as infecções fúngicas e bacterianas. Como EVALI, a doença pulmonar por micobactéria não tuberculosa (MNT) também está aumentando, mas é relatado principalmente em indivíduos imunocomprometidos. Aqui, apresentamos três indivíduos imunocompetentes em que a infecção pulmonar MNT ocorreu em associação com vaping. As informações médicas, incluindo histórico do paciente, laboratório e relatórios de radiografia, foram extraídas do sistema eletrônico de registros médicos de instituições participantes localizadas nos EUA. Todos os três casos eram indivíduos imunocompetentes com uma história significativa de vaporização de nicotina e / ou produtos que continham maconha. Os patógenos isolados incluem complexo Mycobacterium avium, M. xenopi e M. gordonae. Todos os três pacientes foram tratados para MNT. Há poucos relatos sobre a associação entre vaporização e MNT. É possível que a vaporização tenha propiciado que esses indivíduos sejam mais suscetíveis à colonização e infecção por MNT[48].

Os casos apresentados aqui destacam que MNT pulmonar deve ser considerado em jovens adultos com história de vaporização, especialmente em caso de asma, com ou sem terapia imunossupressiva. O vaping tem sido associado à interrupção de surfactante, homeostase de macrófagos alveolares e função imunológica dos pulmões. O tratamento de EVALI, especialmente o cuidado de longo prazo, pode ser um desafio quando há MNT pulmonar associada. A MNT também pode coexistir com infecções fúngicas. Notadamente, a MNT e outros agentes infecciosos podem estar presentes em E-líquidos, reservatórios de água de narguilé, ou mesmo já presente nas vias aéreas. Mais pesquisas em como a

Parecer USP - OS 01/2021 - GGTAB (COVID19) (1553355) SEI 25351.911221/2019-74 / pg. 1970

vaporização pode alterar a função do surfactante pulmonar, macrófago, e a função de neutrófilos para permitir o crescimento de MNT[48].

A principal descoberta relatada neste trabalho é que a exposição crônica repetitiva, mas não aguda, aos aerossóis do cigarro eletrônico rompem a barreira epitelial intestinal, aumentam a suscetibilidade do revestimento intestinal a infecções bacterianas, e desencadeia a inflamação intestinal. Também se mostra os componentes dos E-líquidos como o principal responsável. Estabelece-se causalidade usando modelos quase fisiológicos de intestino humano em “murino ex vivo”; a natureza minimalista do enteróide polarizado em sistema de monocamada (EDMs) e a capacidade de manipulá-lo de uma maneira fisiologicamente relevante 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 é uma consequência direta dos componentes químicos decompostos pelo calor no vapor de e-cig ou é causado indiretamente por meio de metabólitos secundários ou das citocinas geradas a partir de EDMs. Usando a E. coli invasiva em estudos de co-cultura com EDMs, também foi determinado que o manuseio de microrganismos pelo epitélio intestinal foi fundamentalmente prejudicado após a exposição crônica e repetitiva ao e-cig, resultando em maior infectividade e inflamação[49].

Essas descobertas estão de acordo com estudos anteriores que mostram maior infectividade e inflamação no revestimento epitelial da mucosa oral. Os cigarros eletrônicos afetam amplamente a saúde intestinal. Os estudos de RNA-seq mostraram três grandes temas inter-relacionados de programas de transcrição alterados. O primeiro são os caminhos relativos à resposta celular ao estresse e estímulos que compreendem induções proeminentes de genes que participam das vias de sinalização PPAR e AMPK. O segundo são os caminhos relativos à resposta da mucosa à infecção e inflamação, com indução proeminente de genes que codificam o peptídeo antimicrobiano b-defensinas e a regulação negativa de vários genes, que é necessária e suficiente para a depuração autofágica de microrganismos. A regulação positiva de genes de resposta ao estresse e o padrão muito específico de regulação positiva das defensinas não é exclusiva do intestino; análises em epitélio brônquico humano documentaram

Parecer USP - OS 01/2021 - GGTAB (COVID19) (1553355) SEI 25351.911221/2019-74 / pg. 1971

o mesmo anteriormente. O terceiro e último tema é o de um equilíbrio de regulação positiva de genes que suportam vias e processos pró e anti-oncogênicos, os mais proeminentes dos quais estavam os genes envolvidos na diferenciação celular, isto é, múltiplas queratinas. Porque uma quantidade suficiente de queratina é necessária para proteção eficiente contra o estresse no epitélio do cólon e porque as queratinas desempenham um papel essencial de manter a barreira epitelial, sua regulação negativa no tecido intestinal foi correlacionada com a progressão da doença inflamatória intestinal (IBD). Os resultados sugerem que os três temas de expressão gênica alterada podem ser consequências inter-relacionadas da resposta ao estresse epitelial a estímulos crônicos (exposição simultânea a e-cig e microrganismos) e inflamação[49].

O intestino é um ambiente complexo; a barreira da mucosa intestinal serve como a fronteira final entre o sistema imunológico e trilhões de microrganismos, diversos produtos microbianos, antígenos alimentares e toxinas no lúmen. Uma barreira intestinal comprometida permite que microrganismos e antígenos vazem e encontrem o sistema imunológico do hospedeiro, gerando inflamação e endotoxemia sistêmica. A barreira do intestino comprometido é considerada um importante componente fisiopatológico e um contribuinte para a iniciação e / ou progressão de várias doenças crônicas, incluindo, mas não se limitando a, endotoxemia metabólica, diabetes tipo II, doença hepática gordurosa, obesidade, aterosclerose e DIIs. Ao documentar os efeitos nocivos dos cigarros eletrônica na barreira intestinal, o estudo não apenas destaca os efeitos potenciais dos cigarros eletrônicos no sistema gastrointestinal, mas também fornece informações sobre os efeitos potenciais de longo prazo dos cigarros eletrônicos na saúde[49].

Os cigarros eletrônicos (e) têm sido defendidos como uma alternativa mais segura aos cigarros de tabaco convencionais. No entanto, há uma escassez de dados sobre o impacto da deposição de aerossol de cigarro eletrônico no microbioma oral humano, um componente chave na saúde e doença humana. O objetivo foi preencher essa lacuna de conhecimento por meio de uma análise comparativa dos perfis da comunidade microbiana de usuários de cigarros eletrônicos e controles saudáveis [não fumantes / não vapores (NSNV)]. Além

Parecer USP - OS 01/2021 - GGTAB (COVID19) (1553355) SEI 25351.911221/2019-74 / pg. 1972

disso, procurou-se determinar se a exposição ao aerossol do cigarro eletrônico da vaporização induz alterações persistentes no microbioma oral. Para conseguir isso, amostras de mucosa salivar e bucal foram coletadas de usuários de cigarros eletrônicos e controles NSNV, com amostras orais adicionais coletadas de usuários de cigarros eletrônicos após 2 semanas de uso reduzido. O DNA total foi extraído de todas as amostras e submetido à amplificação por PCR e sequenciamento das regiões hipervariáveis V3-V4 do gene 16S rRNA. A análise revelou várias diferenças proeminentes associadas à vaporização, específicas para o tipo de amostra (ou seja, saliva e bucal). Na saliva, os usuários de cigarros eletrônicos tiveram uma diversidade alfa significativamente maior, unidades taxonômicas operacionais observadas (OTUs) e diversidade filogenética (PD) de Faith em comparação com os controles NSNV, que diminuiu com a diminuição da vaporização. As amostras de esfregaço da mucosa bucal foram marcadas por uma mudança significativa na diversidade beta entre usuários de cigarros eletrônicos e controles NSNV. Também houve diferenças significativas na abundância relativa de várias taxas bacterianas, com um aumento significativo de Veillonella e Haemophilus em usuários de cigarros eletrônicos. Além disso, os esfregaços nasais demonstraram uma tendência para taxas de colonização mais altas com Staphylococcus aureus em usuários de cigarros eletrônicos em relação aos controles (19 vs. 7,1%; p = n.s.). No geral, esses dados revelam várias diferenças notáveis na composição e diversidade da comunidade bacteriana oral em usuários de cigarros eletrônicos em comparação com controles NSNV[50].

O uso de cigarros eletrônicos (e-cigarros) e vaping entre adolescentes tem aumentado exponencialmente na última década. Os sabores de cigarro eletrônico levaram adolescentes a usar esses dispositivos convenientes do tipo USB, projetados para criar uma imagem social desejada, enquanto são aparentemente inconscientes das graves consequências de seu comportamento para a saúde. Impactos da vaporização nas barreiras pulmonares protetoras atenuam a depuração mucociliar e aumentam a inflamação peribrônquica e fibrose. A recente pandemia SARS-CoV-2 (COVID-19) foi caracterizada por uma infinidade de apresentações incomuns de doenças. Entre elas, uma apresentação única vista exclusivamente em crianças e adolescentes é a

Parecer USP - OS 01/2021 - GGTAB (COVID19) (1553355) SEI 25351.911221/2019-74 / pg. 1973

síndrome inflamatória multissistêmica (MIS-C). Setenta por cento dos adolescentes que tinham MIS-C também tiveram síndrome do desconforto respiratório agudo (SDRA), e especulamos que pode haver denominador comum que liga MIS-C e adolescentes: o uso de e-cigarros. O vírus tem como alvo o receptor de conversão de angiotensina (receptor ACE), e estudos têm concluído que os cigarros eletrônicos à base de nicotina ou vaporização podem causar estresse oxidativo, resultando na supra regulação de ACE2, que pode piorar a SDRA em MIS-C. Adolescentes que usam cigarro eletrônico têm alterações nas defesas pulmonares contra SARS-CoV-2: uma regulação positiva dos receptores ACE2, o principal alvo do SARS-CoV-2. Seu sistema imunológico comprometido os torna mais vulneráveis a COVID-19 relacionados a MIS-C, aumentando o risco de SDRA e morbidades relacionadas. Atualmente, estudos mostraram uma associação entre MIS-C e vaporização, especula-se que os adolescentes que vaporizam / fumam podem ser especialmente vulneráveis a sintomas respiratórios graves se desenvolver um estado hiperinflamatório (MIS-C)[51].

O uso de cigarros eletrônicos tem uma infinidade de efeitos adversos em ambos os níveis local e periférico. Eles aumentam a permeabilidade epitelial, desnudando a barreira mucociliar epitelial e levando a uma defesa comprometida no mecanismo contra patógenos, inflamação peribrônquica, estresse oxidativo e, em última análise, uma resposta no sistema imunológico mais prejudicial. Em indivíduos normais, a infecção viral é mediada por células imunes, resposta por meio das citocinas, pela barreira de células epiteliais, ciliadas nasais e células da mucosa oral, porém o fumo ou a vaporização pode enfraquecer essas defesas contra a replicação viral. Estudos mostram que a alteração na sinalização do interferon pode afetar a entrada de vírus como o vírus sincicial respiratório e o rinovírus[51].

Estudos têm destacado que o SARS-CoV2 tem efeitos deletérios em pacientes fumantes. O estado inflamatório de MIS-C relatado em adolescentes relacionado ao COVID 19 demonstrou similar características laboratoriais de hiperinflamação àquelas observadas em fumantes com quadro de síndrome de angústia respiratória aguda (ARDS) relacionado à COVID. Há então a hipótese sobre a relação da infecção por SARS-CoV-2 e as semelhanças com adultos com

Parecer USP - OS 01/2021 - GGTAB (COVID19) (1553355) SEI 25351.911221/2019-74 / pg. 1974

COVID-19 em termos do padrão de doença que suporta também a hipótese de que a MIS-C é uma consequência de lesão imunomediada desencadeada pela infecção por SARS-CoV-2[51].

Além da cascata biológica em resposta ao uso de cigarros combustíveis e E-cigarros, a ação física do comportamento de fumar, bem como as circunstâncias ambientais e sociais, também podem ser um fator que contribui para a suscetibilidade dos usuários à COVID-19 quando em comparação com um não fumante. Existem várias explicações como e por que tanto o uso duplo quanto o uso de cigarro eletrônico foram associados com o maior contágio do COVID-19. Maior exposição à nicotina e outros produtos químicos em cigarros eletrônicos afetam negativamente a função pulmonar, sendo ainda mais complicado pela alta exposição viral devido ao comportamento físico (como tocar frequentemente a boca com as mãos durante o uso de seus dispositivos de vaporização), compartilhando dispositivos para fumar e, finalmente, a presença de um sistema imunológico danificado. Esses fatores tornam populações específicas mais suscetíveis a ataques virais, sintomas exacerbados e dificuldade no desenvolvimento de anticorpos. Alguns grupos raciais / étnicos, especialmente entre afro-americanos, jovens hispânicos e multirraciais estão em maior risco de COVID-19, ao fumar e vaporizar, onde outros fatores contribuintes incluem a condição de vida, o distanciamento social, estresse econômico, ambientes de trabalho e menor acesso aos cuidados de saúde. Esses resultados mostram que a vaporização pode ser fator causal no aumento do risco de COVID-19 atenuando a função imunológica, por sua vez, promovendo o desenvolvimento de complicações, como MIS-C[51].

A possibilidade de que, entre os adolescentes com MIS-C, o “vaping” pode ser um fator de risco para sintomas respiratórios é amparada por evidências demonstrando de que fumantes, especialmente usuários duais nos últimos 30 dias, eram nove vezes mais prováveis de serem testados para COVID-19, e que seus comportamentos associados ao fumo aumentaram o risco de infecção. Os adolescentes que fumam são mais suscetíveis em apresentar sintomas relacionados à COVID-19 e possivelmente com risco aumentado para o desenvolvimento de MIS-C[51].

Parecer USP - OS 01/2021 - GGTAB (COVID19) (1553355) SEI 25351.911221/2019-74 / pg. 1975

Os cigarros eletrônicos são dispositivos que vaporizam concentrados de nicotina misturados com outros solventes e são vendidos como uma alternativa aos cigarros. Eles se tornaram cada vez mais populares, mas não são substitutos inócuos dos cigarros tradicionais. Vários padrões de lesão pulmonar associados à inalação por vaporização (EVALI: lesão pulmonar associada ao uso do produto E-cigarro ou Vaping) foram descritos. Existem várias formas de apresentação radiológica, incluindo pneumonia por hipersensibilidade, com achados de opacidade em vidro fosco, nódulos centro lobulares mal definidos e, ocasionalmente, atenuação em mosaico com predomínio nos campos pulmonar médio e superior. Além disso, pode apresentar-se como hemorragia alveolar difusa com nódulos centro lobulares, opacidades em vidro fosco e consolidações, poupando a região subpleural; como lesão pulmonar aguda, com opacidades em vidro fosco, consolidações e pavimentação em mosaico, frequentemente com distribuição dependente da gravidade na fase aguda; como pneumonia em organização caracterizada por opacidades em vidro fosco, consolidações com distribuição periférica ou perilobular e sinal do halo invertido, bem como pneumonia lipoide com opacidades em vidro fosco, consolidações e pavimentação em mosaico, com atenuação de gordura nas consolidações[52].

A inalação da fumaça do tabaco tem sido associada ao aumento do risco de infecção viral, como a gripe. A inalação de aerossol de cigarro eletrônico (e-cigarro) também foi recentemente associada à supressão imunológica no trato respiratório, especificamente na mucosa nasal. Propomos que as mudanças na resposta imune da mucosa nasal modificam as respostas antivirais de defesa do hospedeiro em usuários de cigarros eletrônicos. Não fumantes, fumantes de cigarro e usuários de cigarros eletrônicos foram inoculados com vírus da influenza atenuado (LAIV) para examinar com segurança a resposta imune inata à infecção por influenza. Antes e depois da inoculação do LAIV, foi coletado fluido de revestimento epitelial nasal, fluido de lavagem nasal, espécimes de biópsia por raspagem nasal, urina e sangue. Os desfechos examinados incluíram citocinas e quimiocinas, IgA específica para influenza, expressão de genes imunológicos e marcadores de carga viral. A análise estatística incluiu comparações primárias de grupos de cigarros e cigarros eletrônicos com não

Parecer USP - OS 01/2021 - GGTAB (COVID19) (1553355) SEI 25351.911221/2019-74 / pg. 1976

fumantes, bem como análises secundárias de fatores demográficos como modificadores potenciais. Os marcadores de carga viral não diferiram entre os três grupos. Os níveis de IgA anti-LAIV de fluido de lavagem nasal aumentaram em não fumantes após a inoculação de LAIV, mas não aumentaram em usuários de e-cigarros e fumantes de cigarros. As alterações de expressão gênica induzidas pelo LAIV em amostras de biópsia nasal diferiram em fumantes de cigarros e usuários de cigarros eletrônicos em comparação com não fumantes, com um maior número de genes alterados em usuários de cigarros eletrônicos, resultando principalmente em diminuição da expressão. Os genes regulados para cima em fumantes de cigarro foram SMPD3, NOS2A e KLRB1, e os genes regulados para baixo em usuários de cigarros eletrônicos foram MR1, NT5E e HRAS. Da mesma forma, os níveis de citocinas induzidos pelo LAIV no fluido de revestimento epitelial nasal diferiram entre os três grupos, incluindo mediadores antivirais de defesa do hospedeiro diminuídos (IFNg, IL6 e IL12p40). Também se detectou que o sexo interagiu com a exposição ao produto do tabaco para modificar a expressão do gene imunológico induzida pelo LAIV. Os resultados demonstram que o uso do cigarro eletrônico alterou as respostas imunes nasais induzidas pela LAIV, incluindo expressão gênica, liberação de citocinas e quimiocinas e níveis de IgA específica do LAIV. Juntos, esses dados sugerem que o uso do cigarro eletrônico induz alterações na mucosa nasal que são consistentes com o potencial de alteração da função antiviral de defesa do hospedeiro respiratório[53].

Os resultados demonstram que o uso de cigarros eletrônicos alterou as respostas imunes induzidas pelo vírus da influenza nasal vivo atenuado, incluindo expressão gênica, liberação de citocinas e quimiocinas e níveis atenuados de IgA específica do vírus da influenza vivo. Os dados gerados neste estudo sugerem que o uso de cigarro eletrônico pode aumentar o risco de funções de defesa do hospedeiro suprimidas no contexto de infecções virais respiratórias. Se então, isso tem implicações importantes para a saúde pública, especialmente durante a temporada de influenza e pandemias de vírus respiratórios[53].

Parecer USP - OS 01/2021 - GGTAB (COVID19) (1553355) SEI 25351.911221/2019-74 / pg. 1977

Sabe-se que uma história de tabagismo crônico aumenta o risco de síndrome de angústia respiratória aguda (SDRA), mas os riscos correspondentes associados ao uso crônico de cigarros eletrônicos são amplamente desconhecidos. O gene do local frágil cromossômico (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. Os pulmões colhidos de fumantes atuais versus ex / nunca fumantes exibiram uma redução de 47% nos níveis de mRNA de WWOX. A exposição ao vapor de cigarro eletrônico contendo nicotina resultou em uma redução média de 57% nos níveis de mRNA de WWOX em relação aos controles tratados com veículo. Em estudos separados, WWOX (KO) específico endotelial (EC) versus camundongos de controle WWOX (flox) foram examinados sob condições de produção de SDRA. Os camundongos EC WWOX KO exibiram níveis significativamente maiores de vazamento vascular e lesão pulmonar histológica. Os ECs foram isolados de pulmões digeridos de camundongos EC WWOX KO não tratados usando classificação por citometria de fluxo para células CD31 + CD45-. Os ECs WWOX KO demonstraram declínios significativamente maiores na função de barreira em relação às células dos controles WWOX flox durante o tratamento. O aumento do risco de SDRA observado em fumantes crônicos pode estar mecanicamente relacionado, pelo menos em parte, à regulação negativa de WWOX do pulmão, e esse fenômeno também pode se manifestar em breve em usuários crônicos de cigarros eletrônicos. A inferência mais crítica que pode ser tirada deste estudo diz respeito aos possíveis efeitos de longo prazo do uso de cigarros eletrônicos. O modelo de camundongo utiliza dosagem e duração comparáveis às exposições humanas de até 20 anos. A expressão de WWOX pulmonar diminuiu apenas em camundongos expostos ao vapor contendo nicotina. Portanto, este estudo potencialmente prevê que as consequências para usuários crônicos de cigarros eletrônicos contendo nicotina incluiriam um risco aumentado de SDRA durante a infecção pulmonar, bem como um risco aumentado para o desenvolvimento de doenças pulmonares crônicas associadas à inflamação neutrofílica. O desenvolvimento de uma exposição de cigarro eletrônico e modelo animal de ARDS induzido é necessário para confirmar esta associação e para definir a importância relativa da regulação

Parecer USP - OS 01/2021 - GGTAB (COVID19) (1553355) SEI 25351.911221/2019-74 / pg. 1978

negativa de WWOX em comparação com outras mudanças de expressão gênica induzidas por E-cigarro na mediação desses riscos potenciais[54].

Até o início do ano de 2020, um total de 2.807 admissões hospitalares ou mortes relacionadas a EVALI foram relatadas ao CDC (idade média de 24 anos, homens 66%) com um total de 68 mortes relatadas aos Centros de Controle de Doenças (CDC) nos Estados Unidos. Todos os 3 pacientes estudados tinham história de uso de cigarro eletrônico dentro de 90 dias de hospitalização, sem etiologia infecciosa ou diagnóstico alternativo plausível e, levando em consideração seus achados de imagem, todos satisfizeram os critérios para EVALI confirmado. Sintomas respiratórios como tosse, falta de ar e dores no peito foram os mais relatados (95%), seguidos dos sintomas gastrointestinais (diarreia, vômitos, náuseas e dores abdominais), 77%. Mal-estar generalizado também é frequentemente observado. Curiosamente, os sintomas gastrointestinais precedem os sintomas respiratórios em alguns pacientes, que podem mascarar o diagnóstico subjacente de uma doença respiratória na primeira apresentação. Essa tendência também é observada em outras doenças respiratórias, como o novo vírus Corona na pandemia em 2020. Isso enfatiza a importância da correlação epidemiológica e um histórico de exposição detalhado para evitar diagnósticos errados. Todos os pacientes apresentaram aumento da taxa de leucócitos e hemossedimentação, um achado esperado consistente com relatórios anteriores[55].

O trabalho inicial deve ser realizado de acordo com as diretrizes estabelecidas para pneumonia adquirida na comunidade, e etiologias infecciosas comuns, como *Streptococcus pneumoniae*, *Legionella pneumophilia*, pneumonia por Mycoplasma e patógenos virais, como Influenza, devem ser descartadas. Curiosamente, macrófagos carregados de lipídios no lavado brônquio alveolar (BAL) foram relatados com frequência, como observado em 2/3 dos pacientes. A maioria dos casos de EVALI por vaporização foram associados a tetrahidro canabinol [2/3 pacientes e nicotina 1/3 pacientes]. Todos os 3 pacientes tinham histórico de uso de cannabis em suas canetas vaporizadoras. A adição de vitamina E aos produtos de vaporização foi identificada como a causa predominante de EVALI. Em um relatório do CDC, níveis elevados de acetato de

Parecer USP - OS 01/2021 - GGTAB (COVID19) (1553355) SEI 25351.911221/2019-74 / pg. 1979

vitamina E foram observados no líquido BAL de pacientes com EVALI, o que não foi observado no líquido BAL de indivíduos saudáveis. Pode haver outros diluentes além da vitamina E em produtos de vaporização, como triglicerídeos de cadeia média, polietilenoglicol, que podem levar a lesões químicas no pulmão. Identificação pelos diluentes pela Food and Drug Administration (FDA) e amplo conhecimento da doença levou a uma queda no número de casos em 2020, com o pico sendo no final de 2019. Na imagem, achados sobrepostos foram observados nos pacientes, consistentes com relatórios publicados anteriormente. Os achados de imagem e patológicos comuns são de pneumonia em organização (GGO irregular bilateral ou consolidação na distribuição periférica ou perilobar), hemorragia alveolar difusa (nódulos centrolobulares, GGO, consolidação com preservação subpleural), pneumonite por hipersensibilidade (GGO predominante no pulmão superior a médio, nódulos centrolobulares e atenuação em mosaico) e pneumonia eosinofílica aguda (GGO, consolidação multilobar e padrão de pavimentação em mosaico). Com o surgimento de COVID-19 como uma pandemia e outra infecção em curso, como H1N1, síndrome respiratória do Oriente Médio (MERS) há vários achados de imagem sobrepostos em pacientes com lesão pulmonar aguda. Opacidades em vidro fosco unilateral e bilateral e / ou consolidação com predominância basal, periférica e subpleural foram comumente observadas em pacientes com SARS e COVID-19 versus preservação subpleural em pacientes com EVALI. Essas doenças têm achados clínicos semelhantes e, portanto, os radiologistas devem considerar cuidadosamente a história e outros testes de diagnóstico (microbiologia, análise de sangue) para formular um diferencial mais preciso[55].

Lesões pulmonares associadas ao uso de produtos eletrônicos (EVALI) causaram mais de 2.800 doenças e 68 mortes nos Estados Unidos. Uma melhor caracterização desta nova doença é necessária para informar seu diagnóstico e o manejo[56].

Dados de 31 pacientes (idade mediana [intervalo interquartil], 24 [21-31] anos) foram incluídos no estudo. Os pacientes eram principalmente homens (24 [77%]) e indivíduos brancos (27 [87%]) que usavam cigarros eletrônicos contendo tetrahidrocanabinol (THC) (29 [94%]). Os pacientes apresentaram sintomas

Parecer USP - OS 01/2021 - GGTAB (COVID19) (1553355) SEI 25351.911221/2019-74 / pg. 1980

respiratórios (30 [97%]), constitucionais (28 [90%]) e gastrointestinais (28 [90%]). Os marcadores inflamatórios séricos estavam elevados em todos os pacientes. A broncoscopia foi realizada em 23 de 28 pacientes internados (82%) e o lavado broncoalveolar (BAL) revelou a presença de macrófagos carregados de lipídios (LLMs) em 22 de 24 casos (91%). As amostras de LBA foram positivas 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 inconsequentes. O padrão de tomografia computadorizada (TC) exclusivo ou dominante foi a pneumonia em organização em 23 de 26 casos (89%). Os pacientes receberam antibióticos (26 [84%]) e corticosteroides (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. Conclusões e relevância nesta série de casos revelam que os pacientes com EVALI apresentaram caracteristicamente uma doença semelhante à gripe com marcadores inflamatórios elevados, LLMs em amostras de LBA e um padrão de pneumonia em organização em imagens de TC. O teste broncoscópico para infecção teve uma alta incidência de resultados falso-positivos. Os pacientes apresentaram resultados anormais residuais substanciais no acompanhamento inicial. Esses dados sugerem um papel limitado da broncoscopia em apresentações típicas de EVALI, sem fatores de risco para diagnósticos alternativos e a necessidade de acompanhamento longitudinal cuidadoso[56].

Sabe-se que fumar contribui para o risco de infecções respiratórias agudas (IRA) e condições médicas de longo prazo, mas pouco se sabe sobre os efeitos agudos do uso de cigarros eletrônicos / vapor para a saúde. A Avaliação Periódica de Saúde anual (ePHA), que inclui questões relacionadas ao fumo e ao uso de cigarros eletrônicos / vapores, é uma ferramenta de triagem usada pelas Forças Armadas dos EUA para avaliar a saúde e a prontidão médica dos militares. Com base nas respostas às perguntas sobre ePHAs concluídas em 2018, os membros do serviço de componente ativo (ACSMs) foram categorizados como usuários de ecigaretes / produtos de vaporização, somente

Parecer USP - OS 01/2021 - GGTAB (COVID19) (1553355) SEI 25351.911221/2019-74 / pg. 1981

fumantes, usuários de produtos duplos (usuários de cigarros e ecigarros / produtos de vaporização) ou não comercial. ACSMs nas faixas etárias mais jovens eram mais propensos do que seus colegas mais velhos a usar cigarros eletrônicos / produtos de vaporização. As taxas de incidência não ajustadas de IRA foram maiores entre usuários de cigarros eletrônicos / vaping e usuários de produtos duplos do que entre fumantes e não usuários. Depois de ajustar para idade, sexo, ramo de serviço e ocupação militar, a taxa de incidência de IRA entre usuários de produtos duplos era maior do que a taxa entre não usuários; esta diferença foi pequena, mas estatisticamente significativa. Uma melhor compreensão do impacto na saúde do uso de cigarros eletrônicos / vaporização tem o potencial de informar a política relacionada ao uso desses produtos e prevenir danos desnecessários[57].

A maioria dos ACSMs que relataram uso exclusivo de cigarros eletrônicos / vaporização tinha menos de 25 anos de idade. A maioria dos usuários de cigarros eletrônicos / vaping apenas e usuários de produtos duplos tinha ensino médio ou menos, e eram solteiros. Mais da metade das pessoas nas categorias de cigarros eletrônicos / vaporização ou produtos duplos relataram usar qualquer produto de tabaco por 5 anos ou menos. Isso é consistente com relatos de que adolescentes no ensino fundamental e médio começam a usar cigarros eletrônicos / produtos de vaporização. Os membros do serviço feminino constituíam percentagens semelhantes de fumadores, utilizadores de cigarros eletrônicos / vapores e utilizadores duplos. Os dados publicados sobre diferenças de sexo no uso de cigarros eletrônicos / vaping são limitados. Alguns estudos sugerem que os homens são mais propensos a usar cigarros eletrônicos / produtos vaping do que as mulheres, mas as técnicas de marketing em rápida evolução e as mensagens sociais têm o potencial de mudar isso padrões. O grupo de idade mais jovem teve as maiores taxas de incidência de IRA em todos os grupos de usuários e o grupo de não usuários. As taxas de incidência de IRA tendem a diminuir com o aumento da idade. As mulheres tiveram taxas de incidência de IRA duas vezes maiores que os homens em todos os grupos de usuários. Foi relatado que as mulheres demonstraram maior comportamento de busca por atendimento em comparação aos homens, o que pode explicar parcialmente esse achado. ACSMs que relataram uso duplo de cigarros

Parecer USP - OS 01/2021 - GGTAB (COVID19) (1553355) SEI 25351.911221/2019-74 / pg. 1982

eletrônicos / produtos de vaporização e produtos para fumar no ePHA durante 2018 tiveram a maior taxa de incidência bruta de IRA, seguidos por usuários somente de cigarros eletrônicos / produtos de vaporização. Após o ajuste para idade, sexo, ramo de serviço e ocupação militar, os ACSMs que relataram uso de produto duplo tiveram uma taxa de IRA estatisticamente significativamente maior em comparação com os não usuários, embora a diferença fosse pequena. Este estudo tem várias limitações. Em primeiro lugar, o autorrelato de comportamentos de risco à saúde pode estar associado a subnotificação. Em segundo lugar, outros fatores que atenuam ou agravam o risco de IRA (incluindo ambiente de vida [por exemplo, quartel vs. um apartamento / casa], contato com crianças pequenas, estresse e outras comorbidades) não foram considerados aqui. Terceiro, os recrutas que concluem o treinamento básico ou precoce não estão incluídos nesta população de estudo, pois o primeiro ePHA é concluído após o treinamento no primeiro posto de trabalho permanente. Em quarto lugar, a análise atual não ajustou para grupo de raça / etnia ou nível de educação que se mostrou estar associado ao comportamento de uso de tabaco. Quinto, a diferença nas taxas ajustadas de IRA entre usuários e não usuários de produtos duplos, embora estatisticamente significativa, era muito pequena. Uma análise mais aprofundada pode fornecer evidências sobre se essa diferença é relevante. Finalmente, embora o ePHA seja obrigatório, as taxas de conclusão diferem entre os diferentes ramos de serviço, de modo que a população do estudo não representa totalmente a população ACSM real[57].

As descobertas atuais sugerem que o uso duplo de cigarros eletrônicos / vapor e produtos para fumar pode estar associado a IRA. No entanto, uma investigação mais aprofundada desta relação potencial deve levar em consideração o tipo de cigarro eletrônico / produto de vaporização usado, bem como a duração e a frequência do uso. O ePHA fornece uma rica fonte de dados relacionados ao uso de cigarros eletrônicos / vaping que podem ser combinados com outras fontes de dados para monitorar os impactos na saúde ao longo do tempo. Estudos ajustando para fatores não considerados aqui, como raça / etnia e grupo de educação são necessários. Compreender melhor os riscos associados ao uso / vaporização de cigarros eletrônicos é importante para garantir a saúde de curto e longo prazo dos ACSMs. Tal entendimento promoveria a prontidão militar,

Parecer USP - OS 01/2021 - GGTAB (COVID19) (1553355) SEI 25351.911221/2019-74 / pg. 1983

especialmente considerando que os usuários de ecigarros / produtos vaping tendem a ser mais jovens com carreiras militares potencialmente longas pela frente[57].

Em adultos, a bronquiectasia tem sido associada à doença pulmonar obstrutiva crônica, que é causada principalmente pelo tabagismo. Uma vez que o uso de cigarro eletrônico é um sistema de liberação relativamente novo para substâncias inaladas, os efeitos de longo prazo ainda não foram cientificamente estabelecidos. Relatórios recentes dos Estados Unidos mostraram que os sintomas clínicos de EVALI incluem dificuldade respiratória ou insuficiência com sintomas gastrointestinais de náusea, vômito e diarreia, combinados com evidência de inflamação sistêmica. Os achados radiológicos associados foram heterogêneos entre os pacientes com EVALI e opacidades em vidro fosco bilaterais foram um achado comum. Um relato recente afirmou que os cigarros eletrônicos exerceram um efeito pró-inflamatório nos macrófagos alveolares humanos e podem levar à remodelação das vias aéreas que pode colocar em risco a saúde do indivíduo por meio do desenvolvimento de enfisema e / ou bronquiectasia mais tarde na vida. No entanto, atualmente há pesquisas limitadas que mostram uma conexão na formação de bronquiectasias com o uso de cigarro eletrônico. Nesta série de casos de três pacientes que apresentavam queixas semelhantes de tosse, falta de ar e preocupação com dificuldade respiratória intermitente, cada indivíduo foi diagnosticado com bronquiectasia. Depois de obter uma história médica detalhada e concluir uma investigação abrangente para excluir outras condições associadas à dilatação das vias aéreas, acreditava-se fortemente que a gênese da bronquiectasia de cada um desses pacientes era EVALI. Em resumo, a bronquiectasia é uma alteração arquitetônica permanente das vias aéreas associada a uma miríade de etiologias. A morbidade com esta condição é significativa e deve justificar uma investigação completa das causas para cada paciente diagnosticado. Por exclusão de outras causas potenciais, esta série de casos pretendeu destacar a possível associação da gênese da bronquiectasia diretamente relacionada ao uso de cigarros eletrônicos que não foi previamente bem documentado como etiologia. Os autores enfatizam a importância de se obter uma história social abrangente para os médicos. Ao verificar e documentar corretamente a história

Parecer USP - OS 01/2021 - GGTAB (COVID19) (1553355) SEI 25351.911221/2019-74 / pg. 1984

social de um paciente com a codificação CID-10 apropriada, pode-se determinar uma noção mais clara da verdadeira prevalência de bronquiectasia associada ao uso de E-cigarro. Ao fazer isso, isso fornecerá informações diagnósticas úteis e levará a um plano de tratamento mais eficaz para cada paciente[58].

Os sistemas eletrônicos de liberação de nicotina, ou cigarros eletrônicos, utilizam uma solução líquida que normalmente contém propilenoglicol (PG) e glicerina vegetal (VG) para gerar vapor e atuar como um transportador de nicotina e aromatizantes. As evidências indicam que esses “portadores” reduziram o crescimento e a sobrevivência das células epiteliais, incluindo as das vias aéreas. A hipótese é que 3% PG ou PG misturado com VG (3% PG / VG, 55:45) inibiu a captação 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 de ATP mitocondrial. PG / VG inibiu a glicólise. PG / VG e manitol reduziram o volume celular e a altura das culturas de interface ar-líquido. Manitol, mas não PG / VG, aumentou a fosforilação de p38 MAPK. PG / VG reduziu a resistência elétrica transepitelial, que foi associada com aumento da permeabilidade do soluto transepitelial. PG / VG diminuiu a recuperação de fluorescência após fotobranqueamento de transportadores de glicose ligados a proteínas fluorescentes verdes GLUT1 e GLUT10, indicando que a função de transporte de glicose foi comprometida. Puffing PG / VG vapor na superfície apical de HBECs primários por 10 min para imitar o efeito do cigarro eletrônico também reduziu o transporte de glicose. Em conclusão, a exposição de curto prazo a 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 PG / VG, com consequências adicionais na função de barreira epitelial. Levando 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 pode contribuir para danos nas vias aéreas em usuários de cigarros eletrônicos[59].

Parecer USP - OS 01/2021 - GGTAB (COVID19) (1553355) SEI 25351.911221/2019-74 / pg. 1985

A lesão pulmonar associada ao uso de cigarro eletrônico ou vaping foi reconhecida nos Estados Unidos no verão de 2019 e é caracterizada por dificuldade respiratória aguda, falta de ar, dor no peito, tosse e febre, associada à vaping. Pode mimetizar muitas das manifestações da doença coronavírus 2019 (COVID-19). Alguns pesquisadores sugeriram que a lesão pulmonar associada ao uso de cigarro eletrônico ou de vapores foi devido ao tetrahidrocanabinol ou óleo de acetato de vitamina E misturado com o líquido do cigarro eletrônico. Em estudos experimentais com roedores, inicialmente projetados para estudar o efeito do uso de cigarro eletrônico no sistema cardiovascular, observa-se uma condição semelhante a uma lesão pulmonar associada ao uso de cigarro eletrônico ou vaporizador que ocorreu de forma aguda após o uso de um elemento de aquecimento de nicrômio em alta potência, sem o uso de tetraidrocanabinol, vitamina E ou nicotina. As lesões pulmonares incluíram espessamento da parede alveolar com focos de inflamação, congestão de hemácias, obliteração dos espaços alveolares e pneumonite em alguns casos; brônquios mostraram acúmulo de fibrina, células inflamatórias e tampões de muco. Os usuários de cigarros eletrônicos devem ser alertados sobre o perigo potencial de operar unidades de cigarros eletrônicos em configurações altas; a possibilidade de que certos elementos de aquecimento podem ser deletérios; e que a lesão pulmonar associada ao uso de cigarro eletrônico ou vaporizador pode não ser dependente de tetraidrocanabinol, vitamina E ou nicotina[60].

O uso do sistema eletrônico de entrega de nicotina (DEFs) está ultrapassando nossa compreensão de seus potenciais efeitos prejudiciais. A homeostase do pulmão é mantida por meio do equilíbrio adequado de morte celular, depuração esferocítica e fagocitose de patógenos. Para investigar se o uso de DEFs tem o potencial de alterar esse equilíbrio, desenvolvemos paradigmas de exposição de DEFs 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 de DEFs levou à apoptose, necrose secundária e necrose em modelos de células epiteliais pulmonares. Em contraste, os macrófagos morreram principalmente por apoptose e morte celular inflamatória mediada pela caspase quando expostos

Parecer USP - OS 01/2021 - GGTAB (COVID19) (1553355) SEI 25351.911221/2019-74 / pg. 1986

ao aerossol DEFs. A eliminação de células mortas e patógenos por esferocitose e fagocitose, respectivamente, é um processo importante na manutenção de um pulmão saudável. Para investigar o impacto do aerossol DEFs na função dos macrófagos, independente da toxicidade geral, usamos um tempo de exposição que não induziu a morte celular em macrófagos primários. A exposição ao aerossol DEFs contendo nicotina inibiu quase todos os fagocitários e reduziu bastante as habilidades esferocíticas dos macrófagos primários. Quando desafiado com um patógeno bacteriano, houve diminuição da depuração bacteriana. A presença de nicotina no aerossol DEFs aumentou sua toxicidade e impacto funcional; no entanto, a exposição à nicotina por si só não teve nenhum efeito deletério. Esses dados demonstram que a exposição ao aerossol de DEFs pode levar ao aumento da célula epitelial e morte de macrófagos no pulmão e prejudicar funções importantes dos macrófagos que são essenciais para a manutenção da função pulmonar[61].

Este estudo representa novas descobertas sobre os efeitos biológicos da exposição ao aerossol de DEFs. Nós relatamos um aumento da morte celular inflamatória e não inflamatória em células epiteliais e imunes inatas e diminuição da capacidade fagocítica dos macrófagos. É importante ressaltar que todos os resultados foram observados após a exposição ao E-líquido sem aromatizantes. Descobrimos que os componentes básicos do E-líquido têm toxicidade por conta própria e essa toxicidade foi aumentada pela adição de nicotina. Curiosamente, a nicotina deve estar presente na fase de produção de aerossol para aumentar os impactos do aerossol DEFs. Isso aponta para a necessidade de sinalização de nicotina para que os tóxicos gerados pela decomposição de PG ou VG no atomizador tenham toda a amplitude dos efeitos potenciais. Alternativamente, a presença de nicotina pode alterar as reações de decomposição que ocorrem no atomizador e, subsequentemente, alterar a composição do aerossol. O recente surto de EVALI demonstra a necessidade de urgência renovada na regulação e controle de dispositivos DEFs. Essas descobertas são informativas sobre o perigo potencial do uso de ENDS e devem ser consideradas como tal pelos órgãos reguladores relevantes[61].

Parecer USP - OS 01/2021 - GGTAB (COVID19) (1553355) SEI 25351.911221/2019-74 / pg. 1987

O uso de sistemas eletrônicos de liberação de nicotina (DEFs), também conhecidos como cigarros eletrônicos (e-cigs), tem levantado sérios problemas de saúde pública, especialmente considerando o surto de 2019 de e-cig ou lesão pulmonar aguda associada ao uso de produtos de vaporização (EVALI). Embora esses casos tenham sido principalmente associados a DEFs 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 aromatizantes). 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 os ratos expostos de forma subaguda a esses aerossóis e-cig exibiriam inflamação pulmonar e alteração da função pulmonar. Camundongos C57BL / 6 fêmeas adultas (n = 11-12 por grupo) foram expostos ao ar filtrado, 70% / 30% VG / PG ou 70% / 30% VG / PG com um aroma de baunilha francesa por 2 h por dia por 6 semanas. Antes do sacrifício, a função pulmonar foi avaliada. No sacrifício, o fluido de lavagem bronco-alveolar e o tecido pulmonar foram coletados para análise do mediador lipídico, citometria de fluxo, histopatologia e análises de expressão gênica. As exposições ao aerossol VG / PG + vanilla e-cig aumentaram os volumes correntes e minutos do pulmão e o amortecimento do tecido. A imunofenotipagem de células imunes pulmonares revelou um aumento do número 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 sabor de baunilha. A quantificação de lipídios pulmonares bioativos demonstrou um aumento> 3 vezes do 2-araquidonoilglicerol (2-AG), um mediador anti-inflamatório, e um aumento de 2 vezes do 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 afetar as moléculas imunorreguladoras. Também descobrimos que os dois aerossóis e-cig desregulam a expressão dos genes pulmonares. Uma análise revelou que as redes de genes que são desreguladas pelo aerossol VG / PG e-cig estão associadas ao metabolismo de proteínas e lipídios celulares. No geral, nossos resultados demonstram que VG e PG, os principais constituintes das

Parecer USP - OS 01/2021 - GGTAB (COVID19) (1553355) SEI 25351.911221/2019-74 / pg. 1988

formulações de E-líquido, quando aerossolizados por meio de um dispositivo e-cig, não são inofensivos para os pulmões, uma vez que interrompem a homeostase imunológica[62].

Ainda não se sabe se os cigarros eletrônicos (e-cigarros) contribuem para a cárie dentária. Este estudo teve como objetivo avaliar o efeito dos e-cigarros sobre o crescimento de Streptococcus mutans, a formação de biofilme e a expressão de genes determinando virulência. Células de Streptococcus mutans foram expostas ou não a cigarros eletrônicos com e sem nicotina ou à fumaça de cigarro duas vezes ao dia por 15 minutos em cada período de exposição. O crescimento bacteriano e a expressão da glucosiltranferase, competência e genes de ligação à glucana foram avaliados após 24 horas. A formação de biofilme foi avaliada após 1, 2 e 3 dias. A adesão e o crescimento de S. mutans em dentes humanos expostos ao cigarro eletrônico foram avaliados. Observou-se um aumento no crescimento de S. mutans com e-cigarros, principalmente no período inicial de cultivo. Isso foi confirmado por um aumento da massa do biofilme variando de 8 ± 0,5 mg com o controle para 47 ± 5 mg após seis exposições a cigarros eletrônicos ricos em nicotina. As células de S. mutans aderiram melhor aos dentes expostos ao cigarro eletrônico. Os cigarros eletrônicos aumentaram a expressão de glucosiltranferase, competência e genes de ligação a glucana. Os cigarros eletrônicos aumentaram o crescimento de S. mutans e a expressão de genes virulentos. Os cigarros eletrônicos promoveram a adesão e a formação de biofilmes nas superfícies dos dentes[63].

Este estudo demonstrou pela primeira vez que aerossóis de cigarro eletrônico publicamente disponíveis promoveram o crescimento de S. mutans, a formação de biofilme e a expressão de genes associados a biofilme de S. mutans (comCDE, gtfBCD e gbpBC) conhecidos como bactérias cariogênicas. Os efeitos dos cigarros eletrônicos ricos em nicotina (18 mg / ml) foram quase tão altos quanto os observados com o CCS. Foi demonstrado que o CCS aumentou a adesão e o crescimento de S. mutans. Nos cigarros eletrônicos, um dos principais compostos que podem promover o crescimento do S. mutans pode ser a nicotina. Na verdade, efeitos significativos das concentrações de nicotina foram relatados anteriormente no crescimento de S. mutans como células planctônicas.

Parecer USP - OS 01/2021 - GGTAB (COVID19) (1553355) SEI 25351.911221/2019-74 / pg. 1989

Além disso, isolados de S. mutans de fumantes que usam nicotina de 0-16 mg / ml formam mais biofilmes em comparação com aquelas células isoladas de não fumantes. Tais efeitos poderiam explicar o alto crescimento observado com cigarros eletrônicos de nicotina relatado no presente estudo. Com os cigarros eletrônicos, fatores adicionais, como sabores, podem contribuir para o crescimento bacteriano. Como mostramos, mesmo o aerossol de cigarro eletrônico sem nicotina levou ao alto crescimento de S. mutans em comparação com o controle (células de S. mutans não expostas). Esse crescimento pode ser atribuído aos sabores, que podem levar à formação de biofilme. Anteriormente, foi demonstrado um aumento na formação de biofilme após a exposição de S. mutans a aerossóis aromatizados[63].

Desde agosto de 2019, as autoridades de saúde pública dos EUA têm investigado um surto nacional de lesão pulmonar associada ao uso de produto (EVALI) de cigarro eletrônico ou vaporização. Um espectro de padrões histológicos consistentes com lesão pulmonar aguda a subaguda foi observado em biópsias; no entanto, os achados da autópsia não foram sistematicamente caracterizados. Descrevemos os achados patológicos em tecidos de autópsia e biópsia submetidos ao Centro de Controle e Prevenção de Doenças dos Estados Unidos (CDC) para avaliação de suspeita de EVALI. Entre 1º de agosto de 2019 e 30 de novembro de 2019, examinamos amostras de tecido de biópsia pulmonar (n = 10 indivíduos) e autópsia (n = 13 indivíduos) recebidas pelo CDC, enviadas por 16 estados dos EUA, de indivíduos com: uma história de e-cigarro, ou vapor, uso do produto; sintomas respiratórios, gastrointestinais ou constitucionais; e infiltrados pulmonares ou opacidades na imagem do tórax ou morte súbita de causa indeterminada. Também revisamos os prontuários médicos, avaliamos a histopatologia e realizamos testes de doenças infecciosas quando indicado pela histopatologia e história clínica. Descobertas 21 casos atenderam às definições de casos de vigilância para EVALI, com mais dois casos de EVALI clinicamente suspeitos avaliados. Todas as dez biópsias pulmonares mostraram evidências histológicas de lesão pulmonar aguda a subaguda, incluindo dano alveolar difuso ou pneumonia em organização. Esses padrões também foram observados em nove de 13 (69%) casos de autópsia, mais frequentemente dano alveolar difuso (oito autópsias), mas também pneumonia fibrinosa aguda e em organização

Parecer USP - OS 01/2021 - GGTAB (COVID19) (1553355) SEI 25351.911221/2019-74 / pg. 1990

(uma autópsia). Patologia pulmonar adicional não necessariamente consistente com EVALI foi observada nas autópsias restantes, incluindo broncopneumonia, broncoaspiração e doença pulmonar intersticial crônica. Três dos cinco casos de autópsia sem evidência ou uma causa alternativa plausível para lesão pulmonar aguda foram classificados como EVALI confirmado ou provável, de acordo com as definições de caso de vigilância. Interpretação Padrões de lesão pulmonar aguda a subaguda foram observados em todas as dez biópsias e na maioria dos tecidos pulmonares de autópsia de indivíduos com suspeita de EVALI. A lesão pulmonar aguda a subaguda pode ter várias causas; no entanto, se for identificada em um indivíduo com história de e-cigarro, ou vaporização, uso do produto, e nenhuma causa alternativa for aparente, um diagnóstico de EVALI deve ser fortemente considerado. Uma revisão da patologia do tecido de autópsia em mortes suspeitas por EVALI também pode identificar diagnósticos alternativos, o que pode aumentar a especificidade dos esforços de vigilância em saúde pública[64].

O que é EVALI? EVALI é uma síndrome de lesão pulmonar aguda após e-cigarro ou vaping, uso de produto que frequentemente se apresenta com sintomas respiratórios, constitucionais e / ou gastrointestinais e, em alguns casos, progrediu para insuficiência respiratória e morte. EVALI é um diagnóstico de exclusão em que os casos confirmados apresentam uma história de e-cigarro, ou vaporização, uso do produto, evidência de infiltrado pulmonar na radiografia de tórax ou opacidades em vidro fosco na TC de tórax, falta de evidência de diagnóstico alternativo plausível e ausência de infecção pulmonar na investigação; os casos prováveis são aqueles em que a contribuição da infecção pulmonar é incompletamente excluída ou julgada como insuficientemente explicativa pela equipe clínica do paciente[65].

Para fins de vigilância em saúde pública, os casos são definidos de acordo com uma história de e-cigarro, ou vaping, uso dentro de 90 dias antes do início dos sintomas, infiltrados pulmonares em imagens do tórax e ausência de diagnósticos infecciosos ou outros diagnósticos alternativos. Os casos de EVALI foram relatados pela primeira vez ao CDC em agosto de 2019. Os dados nacionais e relatórios de casos ativos dos departamentos de saúde estaduais

Parecer USP - OS 01/2021 - GGTAB (COVID19) (1553355) SEI 25351.911221/2019-74 / pg. 1991

em todo o país mostram um aumento acentuado nos sintomas ou casos de EVALI em junho de 2019, um pico em setembro de 2019 e um gradual, mas declínio persistente desde então. Embora os casos relacionados ao surto tenham diminuído, novos casos continuaram a ser relatados ao CDC pelos departamentos de saúde estaduais, e as amostras conectadas a pacientes com EVALI continuaram a ser testadas pelo CDC e pelo FDA até fevereiro de 2020, quando a notificação sistemática ao CDC cessou devido ao declínio da epidemia. No entanto, alguns estados continuaram a identificar casos e os médicos devem permanecer vigilantes na identificação e tratamento de pacientes que possam ter EVALI[65].

O que são produtos de cigarro eletrônico ou de vaporização, como funcionam e como estão relacionados ao surto de EVALI? Os dispositivos de cigarro eletrônico ou vaporizador são sistemas eletrônicos de liberação de nicotina que usam calor para produzir um aerossol para inalação[65].

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, o que permite que esses produtos sejam usados em uma ampla faixa 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 uma proporção variável de diluente (propilenoglicol e glicerol), mas pode conter outros produtos químicos. Além disso, produtos de cigarro eletrônico ou vaporização podem ser usados para administrar THC ou outras substâncias que não contenham 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, familiares ou revendedores presenciais ou online, estão vinculados a a maioria dos casos EVALI. Quase todos (96%) os produtos contendo THC relatados foram embalados, cartuchos pré-cheios, e 89% foram adquiridos principalmente de fontes informais. Em contraste, 77% dos produtos contendo nicotina foram vendidos como cartuchos pré-cheios e 83% foram obtidos de vendedores

Parecer USP - OS 01/2021 - GGTAB (COVID19) (1553355) SEI 25351.911221/2019-74 / pg. 1992

comerciais. Oitenta e dois por cento de 2.022 pacientes hospitalizados com informações sobre substâncias usadas em produtos de cigarro eletrônico ou vaporização nos 90 dias anteriores ao início dos sintomas relataram o uso de produtos contendo THC. Mais de 150 marcas de produtos contendo THC foram relatados por pacientes com EVALI. Dank Vapes, o mais proeminente de uma classe de produtos contendo THC amplamente falsificados de origem desconhecida, foi a marca de produto mais comumente relatada usada por pacientes em todo o país. Dank Vapes tem embalagens comuns que estão facilmente disponíveis online e que são usadas por distribuidores para comercializar cartuchos contendo THC sem produção ou distribuição centralizada óbvia. Além disso, os produtos de cigarro eletrônico ou vaporizador contendo THC têm formulações diferentes daquelas dos produtos contendo nicotina. Adicionar THC semissólido extraído da maconha a um e-líquido tradicional com propilenoglicol e / ou glicerol é um processo difícil, visto que os canabinóides são pouco solúveis nesses diluentes. Assim, outras substâncias são usadas para fabricar produtos contendo THC líquidos, 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, VEA). Embora o óleo de cannabis puro de alta qualidade possa não conter diluentes, o óleo de cannabis de qualidade inferior pode incluí-los para dar sabor, consistência ou diluir os óleos de cannabis para aumentar a lucratividade[65].

Quem está sendo afetado pelo EVALI? EVALI afeta principalmente pessoas que são adultos jovens, homens e brancos; no entanto, certos desfechos, como reinternação e morte após a hospitalização, são mais comuns em idosos e pessoas com certas comorbidades[65].

A maioria dos pacientes com EVALI é do sexo masculino (70%) e branco (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 eram mais propensos do que outros pacientes EVALI a ter história de doença cardíaca, doença pulmonar crônica, múltiplas comorbidades, diabetes e idade avançada. A maioria dos afetados por EVALI

Parecer USP - OS 01/2021 - GGTAB (COVID19) (1553355) SEI 25351.911221/2019-74 / pg. 1993

usaram produtos contendo THC, e 14% dos pacientes com EVALI relataram uso exclusivo de produtos contendo nicotina[65].

O que está causando o EVALI? O VEA está fortemente ligado ao EVALI. As evidências não são suficientes para descartar a contribuição de outros produtos químicos preocupantes, incluindo produtos químicos em produtos com ou sem THC, em alguns dos casos EVALI relatados[65].

O teste do produto e-Cigarette, ou vaporização, realizado pelo FDA mostrou que, em 12 de fevereiro de 2020, um total de 843 das 1.090 amostras conectadas a pacientes (77%) foram submetidas a algum nível de teste; Descobriu-se que 511 dessas amostras continham THC e, dessas, 50% continham VEA.17 A análise do CDC do fluido BAL de 51 pacientes com EVALI de 16 estados e 99 indivíduos controle foi testada para a presença de vários tóxicos prioritários, incluindo VEA , óleos vegetais, óleo de triglicerídeos de cadeia média, óleo de coco, destilados de petróleo e terpenos diluentes. O VEA foi identificado no fluido BAL de 48 (94%) casos de pacientes, mas nenhum dos controles. No entanto, em casos EVALI notificados ao CDC, há pacientes que relatam não usar produtos contendo THC. As evidências não são suficientes para descartar a contribuição de outros produtos químicos preocupantes, incluindo produtos químicos em produtos THC ou não-THC, em alguns dos casos EVALI relatados[65].

A lesão pulmonar associada ao uso de produtos de vaporização se apresenta mais comumente na Tomoografia Computadorizada (TC) como um padrão de lesão pulmonar aguda que consiste em opacidade multifocal em vidro fosco e consolidação, seguida por um padrão de TC que se assemelha a pneumonite por hipersensibilidade subaguda. Os padrões adicionais de TC de lesão pulmonar que podem ser encontrados em pacientes com lesão pulmonar associada ao uso de produtos de vaporização incluem consolidação periférica e / ou peribrônquica consistente com um padrão de pneumonia em organização e uma aparência de TC consistente com pneumonia eosinofílica aguda. Os achados de imagem de lesão pulmonar associada ao uso de cigarro eletrônico ou vaporizador podem resolver rapidamente com a interrupção do uso do agente agressor, muitas vezes complementado por corticoterapia, mas alguns pacientes

Parecer USP - OS 01/2021 - GGTAB (COVID19) (1553355) SEI 25351.911221/2019-74 / pg. 1994

apresentarão um curso prolongado de insuficiência respiratória hipoxêmica. Pneumotórax e pneumomediastino também podem ocorrer durante o curso de lesão pulmonar associada ao uso do produto de vaporização, particularmente se procedimentos de amostragem de tecido do parênquima pulmonar forem realizados ou se o paciente for submetido a ventilação mecânica com pressão positiva devido à insuficiência respiratória hipóxica[66].

A lesão pulmonar associada ao uso de cigarro eletrônico ou produto de vaporização mais frequentemente se apresenta com um padrão de lesão pulmonar aguda na TC, manifestando-se como opacidade multifocal em vidro fosco e / ou consolidação, tipicamente multifocal e multilobar, possivelmente com preservação subpleural. Áreas de organização que se manifestam como consolidação por contração, leve distorção arquitetônica, linhas intralobulares, distorção lobular e bronquiectasia de tração podem ocorrer à medida que a doença evolui. Pode ser encontrada uma aparência de TC semelhante a pneumonite de hipersensibilidade, refletindo as lesões micronodulares primorosamente bronquiolocêntricas de pneumonia em organização e lesão pulmonar aguda observada em achados histopatológicos nesses pacientes. As aparências menos comuns na TC incluem pneumonia em organização ou padrões de pneumonia eosinofílica aguda, esta última consistindo em opacidade multifocal e espessamento do septo interlobular liso, possivelmente com pequenos derrames, mas sem evidência clínica de sobrecarga de volume. Os pacientes podem apresentar pneumotórax ou pneumomediastino, ou essas condições podem se desenvolver durante o curso da doença. A maioria dos pacientes melhora clinicamente e na imagem no acompanhamento, particularmente após a cessação da exposição e terapia com corticosteroides, mas o curso de tempo para a melhora é variável e provavelmente está relacionado à gravidade da lesão pulmonar. Os radiologistas devem estar familiarizados com as manifestações de imagem da lesão pulmonar associada a vaping, e a possibilidade dessa condição deve ser considerada quando os achados de imagem revisados neste artigo forem encontrados[66].

AEP é uma doença respiratória aguda de gravidade variável, caracterizada por doença febril, infiltrados pulmonares difusos e eosinofilia pulmonar. Atualmente,

Parecer USP - OS 01/2021 - GGTAB (COVID19) (1553355) SEI 25351.911221/2019-74 / pg. 1995

os critérios são usados para diagnosticar AEP, como segue: 1) doença respiratória aguda com duração de 1 mês; 2) infiltrados pulmonares na radiografia de tórax ou tomografia computadorizada; 3) eosinofilia pulmonar, conforme demonstrado por> 25% de eosinófilos no líquido BAL ou pneumonia eosinofílica em uma biópsia pulmonar; e 4) a ausência de outras doenças pulmonares eosinofílicas específicas, incluindo granulomatose eosinofílica com poliangiite, síndrome hipereosinofílica e aspergilose broncopulmonar alérgica. A causa precisa da AEP é desconhecida, mas as causas identificáveis incluem fumaça de cigarro, medicamentos,me certas infecções. A maioria dos pacientes com AEP com causas identificáveis são fumantes atuais, e mudanças nos hábitos de fumar, como começar a fumar, aumentar o número de cigarros fumados ou mudar a marca do cigarro, podem causar AEP. A lesão epitelial após a exposição por inalação é postulada para desencadear a inflamação eosinofílica pela liberação de citocinas epiteliais, como IL-33 e linfopoietina estromal tímica, que iniciam a inflamação do tipo 2[67].

Recentemente, foram relatados dois casos que sugeriram uma correlação entre o tabagismo com de produtos de tabaco aquecido (HTP) e o início de AEP. No caso de um homem de 20 anos, presumiu-se que um rápido aumento no uso diário de HTP há 2 semanas antes da admissão causou o AEP, que exigiu oxigenoterapia. No caso de um homem de 16 anos, presumiu-se que o início do tabagismo com HTP há 2 semanas antes da hospitalização desencadeou o AEP, que exigiu ventilação respiratória. Em nosso caso, a mudança do tabagismo convencional para o tabagismo HTP suspeitou-se do desencadeamento do AEP, pois tosse, febre baixa e anormalidades radiográficas de tórax se desenvolveram logo após a mudança do hábito de fumar. Nenhuma das outras causas potenciais de AEP ou distúrbios eosinofílicos, incluindo medicamentos, infecções parasitárias, aspergilose broncopulmonar alérgica e granulomatoso eosinofílico com poliangiite, estavam presentes em nosso paciente. Consistente com os relatórios anteriores, nosso paciente respondeu ao tratamento com corticosteroide sistêmico. No entanto, nosso paciente não apresentou a insuficiência respiratória relatada nos dois casos[67].

Parecer USP - OS 01/2021 - GGTAB (COVID19) (1553355) SEI 25351.911221/2019-74 / pg. 1996

Nenhum aditivo ou substância específica na fumaça do cigarro foi determinado como responsável por causar AEP. Os HTPs liberam níveis mais baixos de produtos químicos tóxicos e substâncias nocivas do que os cigarros convencionais; entretanto, os compostos tóxicos não são completamente eliminados. Cinco ensaios clínicos randomizados mostraram que a mudança de cigarros convencionais para HTPs reduziu, mas não eliminou a exposição a compostos prejudiciais e potencialmente prejudiciais (HPHCs). Os níveis de várias substâncias, como propilenoglicol, glicidol, acetol e 2-propen-1-ol, foram realmente elevados nas emissões de HTP em comparação com a fumaça do cigarro. Os usuários de HTP classificaram os HTPs como menos satisfatórios do que os cigarros convencionais e fumaram com mais frequência do que as doses especificadas, embora os níveis de nicotina dos HTPs sejam comparáveis aos dos cigarros convencionais. Não existem evidências de que os HTPs sejam de fato menos prejudiciais do que os cigarros convencionais. Mais estudos são necessários para esclarecer os efeitos potenciais dos HTPs na saúde humana. Os cigarros eletrónicos são comercializados como produtos do tabaco que reduzem os danos, mas não existem evidências que apoiem esta descrição[67].

Um ensaio clínico randomizado recente de cigarros eletrônicos versus terapia de reposição de nicotina não mostrou eventos adversos graves relacionados ao uso do produto em nenhum dos grupos. No entanto, uma revisão recente descreveu 58 casos de doença respiratória relacionada ao cigarro eletrônico, incluindo lesão pulmonar aguda, pneumonia em organização, pneumonia eosinofílica e síndrome de angústia respiratória aguda. Entre esses 58 pacientes, 1 apresentou lesão pulmonar aguda após trocar o cigarro convencional pelo cigarro eletrônico. Embora nenhum ingrediente dos cigarros eletrônicos tenha sido identificado como responsável por doenças respiratórias, os canabinóides, a nicotina e os constituintes do e-líquido são as causas potenciais[67].

A vaporização de cigarros eletrônicos (e-cig) está aumentando rapidamente nos Estados Unidos, pois os cigarros eletrônicos são considerados menos prejudiciais do que os cigarros combustíveis. No entanto, pesquisas limitadas foram conduzidas para compreender os possíveis mecanismos que medeiam a toxicidade e os efeitos dos cigs eletrônicos na saúde pulmonar. Nossa hipótese

Parecer USP - OS 01/2021 - GGTAB (COVID19) (1553355) SEI 25351.911221/2019-74 / pg. 1997

é que a exposição subcrônica ao e-cig induz resposta inflamatória e reparo desregulado / remodelação da matriz extracelular (ECM), que ocorre por meio do receptor nicotínico α7 de acetilcolina (nAChRα7). Camundongos adultos de tipo selvagem (WT), nAChRα7 nocaute (KO) e células epiteliais pulmonares KO específicas (nAChRα7 CreCC10) foram expostos a aerossol e-cig contendo propilenoglicol (PG) com ou sem nicotina. Fluidos de lavagem broncoalveolar (BALF) e tecidos pulmonares foram coletados para determinar a resposta inflamatória induzida por e-cig e remodelamento de matrix extracelular (ECM), respectivamente. A exposição subcrônica e-cig com nicotina aumentou o influxo celular inflamatório de macrófagos e linfócitos T, incluindo aumento de citocinas pró-inflamatórias em BALF e aumento do receptor SARS-Cov-2 Covid-19 ACE2, enquanto camundongos nAChRα7 KO mostram respostas inflamatórias reduzidas associadas à diminuição de ACE2 receptor. Curiosamente, as metaloproteinases de matriz (MMPs), como MMP2, MMP8 e MMP9, foram alteradas tanto nos níveis de proteína quanto nos níveis transcritos de mRNA em camundongos KO fêmeas e machos, mas camundongos WT expostos apenas a PG mostraram um fenótipo dependente do sexo. Além disso, a MMP12 foi aumentada significativamente em camundongos machos expostos a PG com ou sem nicotina de uma maneira dependente de nAChRα7. Além disso, a exposição subcrônica ao e-cig com ou sem nicotina alterou a abundância de proteínas da ECM, como o colágeno e a fibronectina, significativamente de maneira dependente do sexo, mas sem o papel direto do gene nAChRα7. No geral, a exposição subcrônica ao e-cig com ou sem nicotina afetou a inflamação pulmonar e as respostas de reparo / remodelação da ECM, que foram mediadas por nAChRα7 de uma maneira dependente do sexo[68].

Em conclusão, a ablação com nAChRα7 atenua a inflamação induzida pela exposição subcrônica e-cig, que pode ser parcialmente devido à remodelação de ECM induzida por e-cig / resposta de reparo desregulada no pulmão. Em uma exposição subcrônica ao e-cig, o nAChRα7 desempenha um novo papel em uma resposta antiinflamatória induzida pela nicotina. Nós mostramos uma diferença significativa em termos de genes alterados que pertencem à inflamação, reparo desregulado e remodelação ECM em camundongos WT em comparação com camundongos nAChRα7 KO quando expostos a PG com nicotina. As contagens

Parecer USP - OS 01/2021 - GGTAB (COVID19) (1553355) SEI 25351.911221/2019-74 / pg. 1998

diferenciais de células inflamatórias e citocinas pró-inflamatórias no BALF foram comparáveis aos nossos achados anteriores. Portanto, o nAChRα7 pode desempenhar um papel vital nas respostas inflamatórias induzidas por aerossóis e-cig contendo nicotina. Nossos dados sugerem que a remodelação / reparo desregulado da ECM causado pela exposição ao e-cig é mediada por nAChRα7 e ocorre de maneira dependente do sexo[68].

No geral, o aerossol e-cig com nicotina causa inflamação pulmonar devido à resposta de reparo desregulada alterada e remodelação de ECM mediada por nAChRα7. A deleção de nAChRα7 pode possivelmente proteger contra inflamação e lesão pulmonar ao atenuar os alvos de sinalização associados à remodelação da ECM. Portanto, o nAChRα7 é considerado um alvo válido para a inflamação induzida por aerossol e-cig com nicotina no pulmão[68].

O sistema respiratório contém um microbioma rico e deve regular fisiologicamente um equilíbrio preciso entre a mucosa das vias aéreas e o ambiente microbiano para manter a homeostase pulmonar. Embora os fatores específicos que perturbam esse equilíbrio não sejam totalmente compreendidos, irritantes inalados, como poluição e fumaça de cigarro, podem perturbar a homeostase. Isso pode levar à inflamação e a uma cascata de alterações epiteliais que podem, em última instância, resultar na disseminação de patógenos potenciais, com infecção resultante. Como mencionado anteriormente, a mucosa das vias aéreas fornece uma barreira física aos micróbios invasores e a diminuição da função mucociliar epitelial foi relatada após a exposição ao vapor de cigarro eletrônico (CE). No entanto, outros efeitos sobre a imunidade respiratória e o sistema de defesa do hospedeiro foram relatados. Há evidências emergentes de que o uso de CE pode aumentar a suscetibilidade à infecção respiratória, aumentando a capacidade microbiana de invasão celular. Em nosso estudo de 11 vapers, o uso de CE aumentou a expressão de um receptor transmembrana, o receptor do fator ativador de plaquetas (PAFR), que durante o processo de internalização é usado como cavalo de Tróia por Streptococcus pnuemoniae para aderir e infectar células hospedeiras. Além disso, este estudo mostrou que a adesão bacteriana às células das vias aéreas superiores e inferiores aumentou após a exposição ao

Parecer USP - OS 01/2021 - GGTAB (COVID19) (1553355) SEI 25351.911221/2019-74 / pg. 1999

extrato de EC in vitro. Um papel para PAFR foi confirmado, quando a adesão pneumocócica foi atenuada com um bloqueador de PAFR. São fornecidas evidências de suporte que mostraram que a nicotina aumenta o mRNA do PAFR em células das vias aéreas inferiores in vitro, embora seja improvável que a nicotina seja o único fator determinante, uma vez que o E-líquido sem nicotina aumentou significativamente a expressão de PAFR e a adesão pneumocócica na mesma linha celular[69].

Suscetibilidade aumentada à infecção viral também foi observada e relatada infecção viral elevada em células primárias das vias aéreas humanas expostas ao extrato de EC in vitro. Em um modelo animal de exposição à CE, os camundongos expostos infectados com o vírus da gripe exibiram um aumento nos danos aos tecidos, um aumento profundo na inflamação pulmonar e uma redução da resposta imune celular. Esses estudos sugerem uma capacidade dos líquidos-E vaporizados para aumentar a aderência microbiana e reduzir a depuração pulmonar, interrompendo assim a homeostase pulmonar entre a mucosa das vias aéreas e o ambiente microbiano e, possivelmente, predispondo os vapers a infecções respiratórias. Também há fortes evidências de que a própria função das células imunológicas é suprimida pelo uso de CE. Os macrófagos alveolares (AMs) são conhecidos por fornecer uma das primeiras linhas de defesa nas vias aéreas inferiores contra patógenos invasores e funcionam para limpar partículas infecciosas ou estranhas por fagocitose. Está se tornando mais aparente, entretanto, que os AMs são vitais na manutenção da homeostase pulmonar por seu papel no surfactante e na depuração de restos celulares, na regulação da inflamação pulmonar e no reparo de danos aos tecidos. A interrupção da função AM, portanto, leva ao desequilíbrio e aumenta a capacidade de infecção respiratória[69].

Amostras de escarro de participantes saudáveis mostraram que a fagocitose bacteriana foi prejudicada após a exposição ao extrato de EC in vitro. Usando uma linha de células de macrófagos, semelhante ao extrato de fumaça de cigarro, a fagocitose de macrófagos de Haemophilus influenzae não tipificável foi significativamente reduzida quando as células foram expostas a líquidos E com sabor de maçã e nicotina (18 mg / ml). A análise do transcriptoma de AMs

Parecer USP - OS 01/2021 - GGTAB (COVID19) (1553355) SEI 25351.911221/2019-74 / pg. 2000

obtida de participantes que inalaram 10 baforadas de uma marca de cigarro eletrônico bem conhecida revelou mudanças na expressão de mais de 60 genes, incluindo genes envolvidos na inflamação e imunidade (Staudt et al. 2018). Por exemplo, foi observado um aumento na expressão do receptor de prostaglandina E3 (PTGER3), cuja deleção em um modelo murino demonstrou melhorar a defesa pulmonar do hospedeiro e proteger os camundongos da morte após doença pneumocócica invasiva. Estas descobertas são apoiadas por um modelo murino de infecção pneumocócica, no qual camundongos expostos ao vapor de EC infectados intranasalmente com S. pneumoniae exibiram depuração pulmonar significativamente reduzida, parcialmente devido à função fagocítica AM prejudicada. A função de AM também pode ser afetada em pacientes com diagnóstico de pneumonia lipoide, uma condição associada à insuficiência respiratória associada a EVALI, uma vez que ambas as áreas estão associadas à presença de AMs carregados de lipídios. Da mesma forma, a função dos neutrófilos é prejudicada pela exposição ao vapor de CE. Os neutrófilos desempenham um papel vital no controle e eliminação das infecções pulmonares, liberando ROS e proteases no local da infecção. Eles também eliminam os patógenos por fagocitose e pela formação de filamentos de cromatina em forma de teia revestidos por peptídeos antimicrobianos, conhecidos como armadilhas extracelulares de neutrófilos (NETs). A produção excessiva de NET, no entanto, é citotóxica para o epitélio pulmonar e é identificada em várias doenças pulmonares crônicas e infecções. A análise de neutrófilos obtidos de vapers regulares por expectoração induzida mostrou uma tendência aumentada para a formação de NET em comparação com fumantes e não fumantes. A redução da atividade antimicrobiana também foi relatada; usando neutrófilos humanos isolados, a exposição ao vapor de EC leva a uma redução de 4,2 vezes na quimiotaxia em direção à parede celular bacteriana, enquanto foi demonstrado que os neutrófilos das vias aéreas agudamente expostos ao vapor de EC apresentaram função antimicrobiana reduzida in vitro[69].

Os Centros de Controle de Doenças declararam e-cigarro, ou vaping, associado ao uso do produto lesão pulmonar (EVALI) um surto nacional devido à alta incidência de admissões e mortes em departamentos de emergência. Identificamos constituintes químicos em cartuchos falsificados e-cig e os

Parecer USP - OS 01/2021 - GGTAB (COVID19) (1553355) SEI 25351.911221/2019-74 / pg. 2001

comparamos com cartuchos de grau médico e contendo CBD. Além do acetato de vitamina E (VEA) e tetrahidrocanabinol (THC), outros tóxicos potenciais foram identificados, incluindo hidrocarbonetos derivados de solventes, compostos conjugados de silício, vários terpenos, pesticidas / plastificantes / policaprolactonas e metais. Este estudo fornece informações adicionais sobre os produtos químicos associados aos cartuchos EVALI e, portanto, pode contribuir para o mecanismo de doença subjacente de lesão pulmonar aguda[70].

Em conclusão, esta análise química em cartuchos contendo THC de rua / paciente falsificados e-cig mostrou vários tóxicos respiratórios nas fases de líquido e vapor que não estavam presentes nos produtos médicos ou de vapor de CDB. Além disso, uma série de sintomas observados em pacientes EVALI são semelhantes ao que pode ser antecipado da inalação dos compostos detectados. Os potenciais tóxicos incluem hidrocarbonetos voláteis à base de solvente (por exemplo, butano) e semivoláteis (por exemplo, decano, naftaleno), compostos de conjugado de silício, vários terpenos, pesticidas / plastificantes / policaprolactonas e metais. Sabe-se que a inalação desses produtos químicos em concentração suficiente causa sintomas, como tosse, falta de ar, dor no peito, náuseas, vômitos, diarreia, fadiga, febre ou perda de peso, consistentes com os observados em pacientes com EVALI. Os dados sugerem que a exposição a uma combinação de hidrocarbonetos e óleos, juntamente com outros compostos químicos tóxicos e metais, pode contribuir para o potencial de pneumonia lipoide, efeitos de VEA e causas contribuintes de EVALI em oposição a um agente causador singular[70].

Entre 9.265 participantes do exame móvel (representando 198.122.720 adultos norte-americanos), 6,9% (95% CI, 6,0-7,7%) tinham qualquer HPV oral e 0,9% (95% CI, 0,7-1,1%) tinham HPV-16 oral detectado. Os usuários duplos e os fumantes atuais tiveram uma probabilidade predita maior de qualquer HPV oral (9,5% e 9,2%, respectivamente), em comparação com os usuários de ecigarette (5,6%) ou fumantes não-atuais (5,3%). A probabilidade prevista de HPV-16 oral foi maior entre usuários duplos (1,4%), seguido por usuários de cigarros eletrônicos (1,2%), fumantes atuais (0,6%) e fumantes não atuais (0,4%). Ao analisar os modelos com tabagismo convencional e uso de cigarro eletrônico

Parecer USP - OS 01/2021 - GGTAB (COVID19) (1553355) SEI 25351.911221/2019-74 / pg. 2002

como variáveis independentes, o tabagismo convencional atual foi associado a qualquer infecção oral por HPV (OR, 1,95; IC de 95%, 1,15–3,33), mas não o uso de cigarro eletrônico (P = 0,48). Para infecção oral por HPV-16, o uso de cigarro eletrônico teve uma probabilidade maior (OR, 2,95; IC de 95%, 1,41–6,17) do que os não usuários[157]. O tabagismo atual não foi associado ao HPV-16 oral (P = 0,47). Essas associações permaneceram consistentes após o ajuste para outros fatores de risco. Os termos de interação entre o tabagismo atual e o uso de cigarro eletrônico não foram significativos, sugerindo que o principal efeito do uso de ecigarette no HPV-16 não diferiu pelo tabagismo concomitante[71].

Este estudo de base populacional encontrou uma associação estatisticamente significativa entre o uso de cigarro eletrônico e infecção oral por HPV-16, que era independente do tabagismo convencional. O uso duplo aumentou os riscos de infecções orais por HPV e HPV-16 de alto risco. Embora os mecanismos biológicos específicos que podem explicar essas associações observadas sejam desconhecidos, o uso do ecigarette pode influenciar o dano ao DNA e tornar os tecidos orais mais suscetíveis a um genótipo de HPV de alto risco. O HPV-16 causa mais de 80% dos casos de câncer orofaríngeo. Esses resultados podem sugerir um papel potencial da infecção por HPV de alto risco na via entre o cigarro eletrônico e a carcinogênese oral. No entanto, estudos epidemiológicos de longo prazo são necessários para determinar com precisão os riscos associados ao uso de ecigarros e subsequente progressão para câncer oral. As limitações do estudo incluem o uso de cigarro autorreferido, possibilidade de confusão não medida e baixa prevalência de outros subtipos de HPV. No entanto, os resultados do estudo são úteis para a geração de hipóteses para estudos futuros sobre o uso de cigarros eletrônicos e câncer oral[71].

Desde meados de 2019, mais de 2.000 casos de lesão pulmonar associada ao uso de cigarro eletrônico ou vaping (EVALI) foram relatados. Embora os relatórios iniciais tenham sugerido que essa entidade pode ser uma forma de pneumonia lipoide relacionada à inalação, estudos subsequentes indicam que EVALI representa vários padrões de lesão pulmonar aguda. Continuam a ser notificados casos de EVALI e a sensibilização do público para a epidemia é cada vez mais elevada. No entanto, as evidências em torno do manejo ideal de EVALI

Parecer USP - OS 01/2021 - GGTAB (COVID19) (1553355) SEI 25351.911221/2019-74 / pg. 2003

permanecem limitadas. Nesta série de casos, relatamos 15 casos de EVALI em um espectro de gravidade, destacando os principais achados radiológicos, patológicos e citológicos, e discutimos as implicações de gestão. Em consonância com os achados nacionais, a maioria dos pacientes com EVALI na série vaporizou líquidos contendo tetraidrocanabinol. Nossos achados de imagem e patológicos apoiam a noção de que EVALI é uma forma de lesão pulmonar aguda[72].

Entre 160 pacientes com EVALI, a idade mediana foi de 27 anos (variação, 14-70 anos), e 99 (62%) eram do sexo masculino. Entre 86 pacientes entrevistados, 38 (46%) eram brancos não hispânicos e 39 (47%) eram hispânicos. Raça e etnia estavam disponíveis apenas para os pacientes entrevistados e com base em seu auto-relato, com categorias selecionadas pelos investigadores com as opções de outras respostas e recusas disponíveis. Não houve diferenças estatisticamente significativas na idade ou sexo entre os pacientes entrevistados e não entrevistados. Entre 86 pacientes entrevistados, 71 (83%) relataram vaporizar produtos contendo THC, e 27 (31%) relataram o uso exclusivo de produtos THC. Quase metade (39 [47%]) relatou uso de nicotina contendo vaping ou produtos de cigarro eletrônico, e 8 (9%) relataram uso exclusivo. Alguns (36 [43%]) relataram o uso de um produto contendo CBD e 4 (5%) relataram o uso exclusivo. Um paciente relatou o uso exclusivo de um produto de vaporização somente com sabor que não continha THC, CBD ou nicotina. A maioria (63 [73%]) relatou vaporização pelo menos diariamente, e 30 (35%) relataram vaporização 5 ou mais vezes ao dia[73].

Os 86 pacientes entrevistados relataram o uso de 130 (variação, 1-5 por indivíduo) produtos de vaporização exclusivos nos 90 dias anteriores ao início dos sintomas EVALI. Entre 87 produtos relatados como contendo apenas THC, 79 (91%) eram cartuchos pré-cheios, enquanto entre 25 produtos apenas com nicotina, apenas 12 (48%) eram cartuchos pré-cheios. Alegadamente, 45 dos 87 (56%) produtos contendo THC e 19 dos 25 (76%) produtos contendo nicotina continham aromatizantes. Os produtos que contêm nicotina foram mais comumente relatados como comprados em lojas ou dispensários de vaporizador (11 de 25 [44%]) ou comprados ou recebidos de outra pessoa (7 de 25 [28%]);

Parecer USP - OS 01/2021 - GGTAB (COVID19) (1553355) SEI 25351.911221/2019-74 / pg. 2004

Os produtos contendo THC eram mais comumente comprados ou recebidos de outra pessoa (38 de 87 [44%]) ou comprados em uma loja de vapor ou dispensário (28 de 87 [33%]). Quando questionados especificamente se os produtos contendo THC foram adquiridos em um dispensário licenciado, os pacientes responderam afirmativamente para apenas 22 dos 87 (25%) produtos contendo THC, que representam um subconjunto dos 28 produtos relatados como adquiridos em lojas ou dispensários de vapor. Dos 22 produtos, apenas 4 produtos, pertencentes a 1 paciente, tiveram um local de compra nomeado verificado como um dispensário licenciado no banco de dados do BCC. Os 18 (82%) produtos restantes foram relatados como adquiridos de uma loja pop-up ou de outro indivíduo (5 produtos), adquiridos de um estabelecimento nomeado que não estava listado como licenciado no banco de dados BCC (4 produtos), ou não tem um local de compra nomeado que pudesse ser pesquisado no banco de dados BCC (9 produtos). Entre os 86 pacientes entrevistados, o tempo médio desde o último uso do produto de vaporização até o início dos sintomas EVALI e até a admissão hospitalar foi de 3 dias (variação, 0-73 dias) e 5 dias (variação, 0-87 dias), respectivamente. Trinta e quatro de 79 pacientes (43%) relataram vaporização contínua após o início dos sintomas; 6 (8%) relataram vaporização contínua após a admissão hospitalar[73].

Entre todos os 160 pacientes, o tempo médio desde o início dos sintomas até a admissão hospitalar foi de 5 dias (variação, 0-30 dias). Entre 106 pacientes com prontuário completo disponível, 69 (65%) procuraram atendimento ambulatorial ou de emergência pelo menos uma vez antes da admissão hospitalar e 44 (42%) haviam recebido prescrição de antibióticos ou antivirais em regime ambulatorial. Além disso, 41 (39%) pacientes tinham diagnóstico documentado de ansiedade ou depressão e 15 (14%) tinham história de asma. Um total de 45 (42%) pacientes relataram tabagismo atual ou anterior. Dos 106 pacientes com prontuários médicos completos disponíveis, os sintomas mais comumente relatados foram tosse (89 [84%]), falta de ar (87 [82%]) e febre subjetiva ou calafrios (80 [76%]). Oitenta e quatro (79%) pacientes relataram pelo menos 1 sintoma gastrointestinal. Na admissão, 98 (93%) pacientes preencheram pelo menos 2 critérios de síndrome de resposta inflamatória sistêmica. Dos 85 pacientes testados, 17 (20%) tinham ácido lático maior que 2 mmol / L, e de 70

Parecer USP - OS 01/2021 - GGTAB (COVID19) (1553355) SEI 25351.911221/2019-74 / pg. 2005

pacientes testados, 33 (47%) tinham procalcitonina maior que 0,5 ng / mL. Achados bilaterais de infiltrados ou opacidades foram observados na imagem do tórax em 100 de 106 (94%) pacientes. Quase todos os pacientes (104 de 106 [98%]) foram tratados com antibióticos durante a internação. Oitenta e cinco de 106 (80%) pacientes receberam esteróides sistêmicos; daqueles que receberam esteróides, 58 (68%) tiveram melhora clínica documentada. Quinze de 106 (14%) pacientes receberam alta do hospital com oxigênio suplementar. Quatro dos 160 pacientes (3%), com idades entre 40 e 65 anos, morreram no hospital. Entre 156 pacientes com dados disponíveis, 71 (46%) necessitaram de admissão em uma UTI durante sua hospitalização, incluindo 34 de 60 (57%) mulheres e 37 de 95 (38%) homens (P = 0,03). Dos 154 pacientes com dados disponíveis, 46 (29%) necessitaram de ventilação mecânica. Entre os 106 pacientes com prontuários médicos completos, 78 (74%) necessitaram de algum tipo de suporte respiratório (ventilação mecânica, pressão positiva nas vias aéreas, oxigênio de alto fluxo e / ou oxigênio por cânula nasal) e o tempo médio de internação foi de 6 dias (intervalo, 1-37 dias). Não houve outras associações estatisticamente significativas entre admissão na UTI, ventilação mecânica ou tempo de internação e idade, substâncias relatadas vaporizadas ou frequência de vaporização. Não houve diferenças estatisticamente significativas na ventilação mecânica ou admissão na UTI entre os pacientes entrevistados e não entrevistados[73].

A lesão pulmonar associada ao uso de cigarro eletrônico ou vaporizador (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 de suspeita de EVALI. Radiografias de tórax e tomografias computadorizadas 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 obtidos a partir dos prontuários médicos eletrônicos, incluindo testes de função pulmonar (TFP). Onze pacientes foram identificados (9 homens, média de 16,6 anos). A apresentação mais comum foi dificuldade respiratória subaguda progressiva com dor abdominal. Todos os pacientes, exceto um, apresentaram teste positivo para tetraidrocanabinol. As

Parecer USP - OS 01/2021 - GGTAB (COVID19) (1553355) SEI 25351.911221/2019-74 / pg. 2006

características da radiografia de tórax foram notáveis por padrão intersticial de opacidades (91%) e anormalidades basilares (82%). As características da TC foram notáveis por opacidades em vidro fosco (89%), opacidades intersticiais (78%) e preservação subpleural (67%). Oito pacientes foram submetidos a TFP. Seis tiveram medição 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 dificuldade respiratória subaguda 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 por hipersensibilidade. O reconhecimento dos achados de imagem comuns pode ter implicações significativas no manejo do paciente, especialmente se o diagnóstico não for suspeito clinicamente. Os efeitos da vaporização na função pulmonar são consistentes com fluxo de ar levemente reduzido, que melhora no teste de acompanhamento, e capacidade de difusão reduzida, que, de maneira preocupante, não melhora[74].

Os cigarros eletrônicos contêm um líquido que pode conter sabores, solventes e nicotina. Aquecendo isso o líquido gera um aerossol que é inalado para os pulmões em um processo comumente conhecido como vaporização. Dispositivos de cigarro eletrônico também podem conter produtos à base de cannabis, incluindo tetraidrocanabinol (THC), o componente psicoativo da cannabis (maconha). O uso de cigarros eletrônicos aumentou rapidamente entre os fumantes atuais e ex-fumantes, bem como entre os jovens que nunca fumaram. Os efeitos de longo prazo para a saúde são desconhecidos e os estudos pré-clínicos e clínicos emergentes sugerem que os cigarros eletrônicos podem não ser inofensivos e podem causar alterações celulares análogas à fumaça do tabaco tradicional. Aqui, revisamos o contexto histórico e os componentes dos cigarros eletrônicos e discutimos as semelhanças e diferenças toxicológicas entre a fumaça do cigarro e o aerossol do cigarro eletrônico, com referência específica a resultados respiratórios adversos. Finalmente, destacamos possíveis distúrbios clínicos associados à vaporização na saúde pulmonar e o recente aumento de lesões pulmonares agudas, que levou à

Parecer USP - OS 01/2021 - GGTAB (COVID19) (1553355) SEI 25351.911221/2019-74 / pg. 2007

declaração do surto de lesão pulmonar associada ao uso de produto vaporizado (EVALI). É claro que há muito sobre a vaporização que não é compreendido. Consequentemente, até que se saiba mais sobre os efeitos da vaporização na saúde, os fatores individuais que precisam ser levados em consideração incluem idade, uso atual e anterior de produtos de tabaco combustíveis e se o usuário tem doenças pulmonares preexistentes, como asma e doença pulmonar obstrutiva crônica (DPOC)[75].

A pneumonia eosinofílica aguda é caracterizada pelo preenchimento dos espaços aéreos alveolares com infiltrado rico em eosinófilos (em oposição ao infiltrado rico em neutrófilos visto na pneumonia bacteriana). A pneumonia eosinofílica aguda pode ser idiopática ou secundária a vários medicamentos, toxinas ou infecções parasitárias. A pneumonia eosinofílica aguda idiopática verdadeira é uma doença rara e foi descrita pela primeira vez em 1989. Uma série de relatos de caso agora associam o uso de cigarro eletrônico à pneumonia eosinofílica aguda. Os casos geralmente se apresentam com sintomas respiratórios agudos e opacidades bilaterais na imagem do tórax e, ao contrário do EVALI, apresenta um LBA predominantemente eosinofílico (entre 25–60% nos casos relatados). O tratamento da pneumonia eosinofílica aguda é com glicocorticóides sistêmicos e terapia de suporte até a resolução da doença[75].

Houve um surto de uma doença respiratória aguda associada ao uso de produtos de vaporização falsificados. No verão de 2019, os departamentos de saúde pública dos estados de Wisconsin e Illinois, nos Estados Unidos, notaram um aumento nas doenças respiratórias agudas em jovens sem nenhuma causa aparente conhecida e com a única semelhança sendo a exposição anterior a cigarros eletrônicos. Em 18 de fevereiro de 2020, 2.807 casos de EVALI foram relatados nos Estados Unidos. Sessenta e sete por cento dos casos EVALI ocorreram em homens; 78% tinham menos de 35 anos, com mediana de 24 anos. Sessenta e oito desses pacientes morreram. No Canadá, 14 casos de EVALI foram notificados à Agência de Saúde Pública do Canadá. Sete eram mulheres e 7 eram homens; 3 casos tinham idades entre 15–19, 3 tinham entre 20–34 anos, 3 tinham entre 40–49 anos e outros 4 tinham mais de 50 anos. A maior série de casos de EVALI até agora é um relatório de 98 casos da

Parecer USP - OS 01/2021 - GGTAB (COVID19) (1553355) SEI 25351.911221/2019-74 / pg. 2008

investigação de saúde pública em Wisconsin e Illinois. Indicou que 97% dos casos apresentavam sintomas respiratórios, incluindo falta de ar, dor no peito, tosse e hemoptise. Embora uma definição de caso mais completa esteja disponível em outro lugar, um caso "confirmado" de EVALI consiste em (1) uso de um cigarro eletrônico nos 90 dias anteriores ao início dos sintomas, (2) infiltrados pulmonares na radiografia de tórax e / ou na TC do tórax, (3) ausência de infecções pulmonares na investigação inicial e (4) nenhuma evidência de diagnóstico alternativo plausível[75].

Descrita pela primeira vez em 1925, a pneumonia lipoide ocorre quando os lipídios (frequentemente de fontes exógenas) entram nos pulmões e se acumulam nos alvéolos e espaços aéreos. A pneumonia lipoide exógena pode ser o resultado da aspiração ou inalação de produtos à base de petróleo e é vista em artistas "comedores de fogo" que inalam o fluido à base de petróleo como parte de seu desempenho. Não é sem precedentes, entretanto, que a pneumonia lipoide também pode ser causada por agentes inalados. Uma ligação entre pneumonia lipoide e fumo de tabaco blackfat foi identificada em 1968. Fabricado em Kentucky, blackfat é uma folha de tabaco à qual óleo mineral e vaselina são adicionados para dar sabor e como umectantes e foi importado para a Guiana a partir de 1870. Foi sugerido que, durante o fumo, o material oleoso do tabaco blackfat (12,6% de lipídios) destila para os pulmões, causando pneumonia lipídica. O exame do líquido BAL e as amostras de biópsia de pacientes com EVALI têm sido úteis a esse respeito. Uma característica comum observada no fluido BAL é a presença de macrófagos carregados de lipídios. Além disso, um estudo experimental recente sugere que os cigarros eletrônicos (independentes da nicotina) alteram a homeostase lipídica em um modelo de camundongo com exposição crônica; uma característica proeminente incluiu o acúmulo de lipídios em macrófagos de camundongos expostos. Embora macrófagos carregados de lipídios possam indicar uma pneumonia lipoide exógena, sua presença permanece um marcador inespecífico e pode ser visto em uma ampla variedade de condições médicas, incluindo aspiração crônica. Além disso, uma revisão de 17 amostras de patologia coletadas de casos EVALI não identificou características patológicas de pneumonia lipoide exógena. Em vez disso, foram encontradas características de pneumonite centrada nas vias aéreas - com

Parecer USP - OS 01/2021 - GGTAB (COVID19) (1553355) SEI 25351.911221/2019-74 / pg. 2009

bronquiolite, edema da parede brônquica e ulceração da mucosa - além do acúmulo de macrófagos carregados de lipídios e vacuolização citoplasmática; teorizou-se que isso era o resultado da exposição a E-líquidos contendo um lipídio exógeno (glicerina), em vez de pneumonia lipoide exógena[75].

Avaliamos 36 pacientes com suspeita de EVALI que foram admitidos em nossos centros de referência terciários de julho a dezembro de 2019. A maioria era jovem (idade média, 21 anos; intervalo interquartil [IQR], 19-31 anos), homem (78%), e branco (81%). Todos os pacientes relataram uso regular de produtos com dispositivo eletrônico de aplicação de nicotina (END), com o último uso 5 dias (mediana; IQR, 3-7 d) antes da apresentação. Entre os 47% que fizeram o teste de urina para detecção de drogas, 88% tiveram resultado positivo para tetraidrocanabinol (THC). Na admissão, a maioria dos pacientes apresentava febre (temperatura média, 38,18°C; IQR, 37,2–38,78°C) e leucocitose (contagem média de leucócitos, 13,53 10^3 / ml; IQR, 11,4–17,53 10^3 / ml). Sessenta e quatro por cento necessitaram de oxigenoterapia suplementar durante a admissão, com 20% necessitando de ventilação mecânica. Dos 29 pacientes submetidos à tomografia computadorizada, 97% demonstraram algum grau de doença difusa do espaço aéreo, mais comumente opacidades em vidro fosco multilobar. Seis por cento tiveram teste de painel viral respiratório positivo e 8% tiveram cultura de escarro ou teste de antígeno de urina positivos. Setenta e oito por cento dos pacientes receberam terapia antimicrobiana e 72% receberam corticoterapia, com prednisona diária equivalente a 46 mg (mediana; IQR, 40-71 mg) e duração do tratamento de 14 dias (mediana; IQR, 6 –22 d). Não houve fatalidades de EVALI agudo. Oito por cento dos pacientes foram reinternados dentro de 3 dias após a alta inicial, com um tempo médio de internação de 2 dias. Até o momento, 50% desses pacientes foram avaliados após a alta em ambulatórios. Três indivíduos previamente saudáveis foram submetidos a testes de função pulmonar, com uma proporção de FEV1 para FVC de 0,82 (mediana; IQR, 0,75-0,84), FEV1 previsto por cento de 56% (mediana; IQR, 55-80%), por cento previu FVC de 68% (mediana; IQR, 57-84%), e por cento previu DLCO de 75% (mediana; IQR, 56-81%). Um outro paciente apresentou fibrose cística, com resultados espirométricos de acompanhamento semelhantes aos obtidos antes

Parecer USP - OS 01/2021 - GGTAB (COVID19) (1553355) SEI 25351.911221/2019-74 / pg. 2010

do teste. Um paciente, que foi hospitalizado com EVALI agudo, morreu de causas não relacionadas 5 semanas após sua alta inicial do hospital[76].

Em resumo, a literatura atual descreve efetivamente as apresentações clínicas e os sintomas de EVALI, mas ainda há uma falta de conhecimento sobre os determinantes da gravidade da doença, dada a significativa heterogeneidade associada às abordagens terapêuticas e cuidados pós-hospitalização. As próximas etapas para lidar com essa crise devem ser caracterizar os alvos moleculares por meio de marcadores no soro do paciente e no LBA para orientar a fenotipagem clínica e, em última análise, auxiliar no diagnóstico e tratamento de pacientes com EVALI. Abordagens para diagnóstico e terapia em pacientes com infecções bacterianas ou virais concomitantes ainda precisam ser definidas. Apesar dos esforços de saúde pública, EVALI continua sendo um problema clínico contínuo[76].

Houve 3 casos de pacientes com idades entre 18–21. Todos os três pacientes apresentaram opacidades bilaterais nas imagens e sintomas respiratórios. O tempo médio de internação foi de uma semana e todos os pacientes tiveram um extenso exame médico que não faz parte do trabalho de laboratório de rotina, incluindo imagens e exames de sangue, para descartar etiologia infecciosa, como pneumonia, avaliação para descartar doenças autoimunes, como doença celíaca, toxicologia da urina, gasometria arterial e teste de anticorpos. Os exames complementares dos pacientes incluíram várias consultas, incluindo doenças infecciosas, pneumologia, gastroenterologia e psiquiatria. Todos os três pacientes endossaram a vaporização, mas dois dos três pacientes (66,67%) endossaram o uso de produtos de vaporização com THC. Com cuidados de suporte agressivos, nenhum paciente necessita de ventilação mecânica. Todos os pacientes melhoraram com esteroides e tratamento de suporte após um curso recorrente e remitente[77].

Cigarros eletrônicos / e-cigarros (DEFs), ou vaping, são atualmente a forma mais popular de tabagismo entre os jovens nos Estados Unidos. Os DEFs são dispositivos movidos a bateria que vaporizam um líquido que vem em pequenos cartuchos, ou cápsulas, que contêm vários produtos químicos, nicotina e uma

Parecer USP - OS 01/2021 - GGTAB (COVID19) (1553355) SEI 25351.911221/2019-74 / pg. 2011

variedade de sabores que podem ser modificados para incluir canabinóides (THC). Com o aumento da popularidade, no entanto, há uma epidemia de doenças pulmonares e gastrointestinais associadas à vaporização nos EUA continentais. Analisamos prontuários de três pacientes que eram usuários ativos de DEFs e apresentaram pneumonite em nosso centro médico comunitário entre janeiro e agosto de 2019. Relatamos três casos de pneumonite por vaporização em adultos jovens, com idades entre 18 e 21 anos, que apresentaram sintomas, perfis, estudos de imagem e progressão da doença semelhantes. O tempo médio de internação foi de aproximadamente uma semana, e todos os pacientes tiveram uma extensa investigação, além de um curso recidivante e remitente de sua condição. O reconhecimento precoce e o diagnóstico da pneumonite por vaporização são essenciais no tratamento da epidemia em curso. Extensa investigação desnecessária pode levar ao aumento dos custos de saúde. Nossa série de casos reflete as preocupações do CDC de que os DEFs devem ser evitados e aqueles com quaisquer sintomas pulmonares ou gastrointestinais devem procurar atendimento médico imediatamente[77].

Em 7 de janeiro de 2020, um total de 2.558 pacientes hospitalizados com casos não fatais e 60 pacientes com casos fatais de e-cigarro, ou vaping, lesão pulmonar associada ao uso do produto (EVALI) foram relatados aos Centros de Controle e Prevenção de Doenças (CDC). Em um estudo nacional, comparamos as características de pacientes com casos fatais de EVALI com aquelas de pacientes com casos não fatais para melhorar a capacidade dos médicos de identificar pacientes com risco aumentado de morte devido à doença. Os departamentos de saúde relataram casos de EVALI ao CDC e incluíram, quando disponíveis, dados de abstrações de prontuários médicos e entrevistas com pacientes. As análises incluíram todos os pacientes com casos fatais ou não fatais de EVALI que foram notificados ao CDC em 7 de janeiro de 2020. Também apresentamos três relatos de casos de pacientes que morreram de EVALI para ilustrar as características clínicas comuns entre esses pacientes. A maioria dos pacientes com casos fatais ou não fatais de EVALI eram do sexo masculino (32 de 60 [53%] e 1.666 de 2.498 [67%], respectivamente). A proporção de pacientes com casos fatais ou não fatais foi maior entre aqueles que eram brancos não hispânicos (39 de 49 [80%] e 1104 de 1818 [61%], respectivamente) do que entre

Parecer USP - OS 01/2021 - GGTAB (COVID19) (1553355) SEI 25351.911221/2019-74 / pg. 2012

aqueles em outras raças ou grupos étnicos. A proporção de pacientes com casos fatais foi maior entre aqueles com 35 anos de idade ou mais (44 de 60 [73%]) do que entre aqueles com menos de 35 anos, mas a proporção de casos não fatais foi menor entre aqueles com 35 anos de idade ou mais (551 de 2514 [22%]). Entre os pacientes que tinham um histórico médico disponível, uma proporção maior daqueles com casos fatais do que aqueles com casos não fatais tinham um histórico de asma (13 de 57 [23%] vs. 102 de 1297 [8%]), doença cardíaca (26 de 55 [47%] vs. 115 de 1169 [10%]), ou uma condição de saúde mental (32 de 49 [65%] vs. 575 de 1398 [41%]). Um total de 26 de 50 pacientes (52%) com casos fatais apresentavam obesidade. Metade dos pacientes com casos fatais (25 de 54 [46%]) foram vistos em um ambiente ambulatorial antes da hospitalização ou morte. Condições crônicas, incluindo doenças cardíacas e respiratórias e condições de saúde mental, eram comuns entre pacientes hospitalizados com EVALI[78].

Foram identificadas 41 publicações, apresentando 58 casos respiratórios. O diagnóstico mais comum foi EVALI (n = 15) ou EVALI com um achado adicional (n = 1). O segundo diagnóstico mais comum incluiu pneumonia em organização / bronquiolite obliterante com pneumonia em organização (BOOP) / bronquiolite respiratória (n = 12) ou pneumonia lipoide (n = 9). Em 4 casos, a vaporização precipitou um pneumotórax e em 2 agravou asma pré-existente. Outros diagnósticos incluíram pneumonia eosinofílica (n = 4), combinação de pneumonia em organização e lipoide (n = 3), pneumonite de hipersensibilidade (n = 3), hemorragia alveolar difusa (DAH) (n = 1), síndrome da angústia respiratória aguda (ARDS) (n = 1), uma combinação de SDRA, pneumonia em organização e dano alveolar difuso (DAD) (n = 1), epiglotite (n = 1) e um possível EVALI por motivos de asma (n = 1). A maioria dos pacientes era previamente saudável (38/58). A maioria era do sexo masculino (40/58), com idade mediana de 23 anos e intervalo interquartil (IQR) de 19 a 33 anos. A pessoa mais jovem apresentada nos relatórios tinha 14 anos. e a pessoa mais velha tinha 64 anos. Para a maioria dos casos, não foi especificado se eles eram usuários duplos ou se usaram o e-cigarro para cessação (72%). Enquanto em 40% (23/58) dos casos não foi especificada a substância utilizada, 21 dos casos utilizaram exclusivamente produtos de cannabis, 6 utilizaram cannabis e nicotina em

Parecer USP - OS 01/2021 - GGTAB (COVID19) (1553355) SEI 25351.911221/2019-74 / pg. 2013

combinação, 6 utilizaram cannabis e líquido desconhecido e 2 utilizaram exclusivamente nicotina. O sintoma clínico mais comum foi dispneia (48/58), tosse (34/58), sua combinação (dispneia e tosse) (31/58) e febre (23/58). Sessenta por cento dos pacientes (35/58) apresentaram contagem elevada de leucócitos (leucócitos), 7 pacientes apresentaram contagem leucocitária normal, enquanto para 16 pacientes as informações não foram fornecidas. Informações sobre painéis infecciosos estavam disponíveis para 42 casos, todos negativos. Os resultados da tomografia computadorizada estavam disponíveis para a maioria dos casos (52/58), com os achados mais comuns sendo opacidades em vidro fosco (GGO) (20/52) ou GGO com consolidação (6/52). No total, o GGO foi mencionado em 37 casos. Dez casos necessitaram de cânula nasal de alto fluxo (HFNC), 17 intubação / ventilação mecânica e 8 oxigenações por membrana extracorpórea (ECMO). A broncoscopia foi realizada em 43 casos; em 18 casos, a lavagem broncoalveolar (BAL) foi positiva para macrófagos carregados de lipídios (LLMs), incluindo coloração com óleo vermelho em 14 e 4 sem informações sobre coloração com óleo vermelho O. Em 17 casos foi realizada biópsia transbrônquica, 5 dos quais foram diagnosticados com pneumonia em organização. Para mais 3 casos, foi realizada biópsia pulmonar aberta. A maioria foi tratada com administração de corticosteroides (40/58), enquanto 24 casos também receberam antibióticos. A maioria dos pacientes se recuperou e teve alta para casa (n = 48), dois pacientes tiveram alta, mas foram hospitalizados novamente por exacerbação da asma, um saiu contra orientação médica, porém foi re-hospitalizado e 6 apresentaram anormalidades persistentes nos testes de função pulmonar, a longo prazo reabilitação, atendimento psiquiátrico. Além disso, houve uma fatalidade. Além disso, foram identificadas 8 publicações apresentando casos de agregados respiratórios[79].

Desde sua introdução no mercado dos Estados Unidos em 2007, o uso de sistemas eletrônicos de liberação de nicotina, coloquialmente chamados de e-cigarros ou produtos “vaping”, aumentou substancialmente, principalmente entre crianças do ensino médio e jovens do sexo masculino. Com a legalização da maconha em vários estados dos Estados Unidos e, portanto, mudança coincidente na percepção pública de seu risco, a disponibilidade de múltiplos tetraidrocanabinol (o agente psicoativo da maconha) - e canabidiol (um agente

Parecer USP - OS 01/2021 - GGTAB (COVID19) (1553355) SEI 25351.911221/2019-74 / pg. 2014

não psicogênico da maconha) contendo produtos para vaporização também aumentou tremendamente. Desde março de 2019, tem havido uma epidemia contínua de lesão pulmonar aguda secundária ao uso de cigarros eletrônicos, com mais de 2.600 casos e 60 mortes relatadas em todos os Estados Unidos; o termo lesão pulmonar associado a cigarro eletrônico ou vaporização é usado. Lesão pulmonar associada a cigarro eletrônico ou vaporização é definida pela 1) presença de infiltrados pulmonares em exames de imagem; 2) uso de sistemas eletrônicos de liberação de nicotina nos últimos 90 dias; e 3) ausência de outras causas possíveis, como infecções, causas cardíacas, neoplásicas ou reumatológicas. Uma proporção significativa de pacientes hospitalizados com lesão pulmonar associada a cigarros eletrônicos ou vapores requer admissão na unidade de terapia intensiva, com ventilação mecânica necessária em até um terço dos pacientes. Corticosteroides, cuidados de suporte e evitar ainda mais os produtos de vaporização continuam a ser a base do tratamento. Embora geralmente associados a um prognóstico excelente, pacientes mais velhos e pacientes com doenças cardíacas e pulmonares subjacentes estão em risco de maior mortalidade e morbidade. Este artigo de revisão tem como objetivo descrever a lesão pulmonar associada ao cigarro eletrônico ou vaping, sua patogênese, manifestações clínicas e radiológicas e manejo[80].

Os sistemas eletrônicos de entrega de nicotina - embora inicialmente desenvolvidos como um meio de entregar nicotina, em comparação com fumar cigarros convencionais, e considerados menos perigosos do que eles - agora são vistos como associados a uma variedade de complicações, incluindo lesões térmicas, efeitos cardiovasculares, efeitos colaterais psicossociais e, mais tarde, complicações pulmonares com risco de vida. Enquanto continua a busca por diferentes agentes que podem ser responsáveis por lesões pulmonares associadas a cigarros eletrônicos ou vapores, o acetato de vitamina E foi identificado como um agente causador potencial[81].

Dado o uso desenfreado de cigarros eletrônicos (ECIGs) entre os jovens, os médicos devem identificar e considerar lesão pulmonar associada a cigarros eletrônicos ou vapor ao avaliar pacientes com insuficiência respiratória hipoxêmica. Todos os esforços devem ser empreendidos por médicos para

Parecer USP - OS 01/2021 - GGTAB (COVID19) (1553355) SEI 25351.911221/2019-74 / pg. 2015

relatar casos de lesão pulmonar associada a cigarro eletrônico ou vaporização aos Centros de Controle e Prevenção de Doenças e outras autoridades estaduais. Além disso, à luz da epidemia contínua de e-cigarro ou lesão pulmonar associada a vapores, os e-cigarros não devem ser recomendados como uma ferramenta para parar de fumar; pelo contrário, os médicos devem aconselhar os pacientes a não os usar e fazer mais esforços em conjunto com os órgãos governamentais locais para aumentar a conscientização sobre as complicações potenciais que esses dispositivos representam. O uso de cigarros eletrônicos contendo THC, principalmente de fontes informais, deve ser fortemente desencorajado. Deve ser enfatizado que a abstinência de todos os produtos de vaporização e e-cigarro continua a ser a melhor maneira de prevenir lesões pulmonares primárias e recorrentes secundárias a esses dispositivos[81].

O principal achado do presente estudo é que os ECIGs impactam a biologia das células epiteliais das vias aéreas com a liberação de mediadores inflamatórios, mas sem redução evidente da defesa antibacteriana do hospedeiro. O efeito tóxico agudo dos ECIGs pareceu ser menor em comparação com a exposição ao cigarro combustível (TCIG). Com base na análise de expressão gênica, os padrões de expressão das células expostas a TCIG eram mais diferentes das células expostas à simulação do que as células expostas a ECIG. A defesa antimicrobiana do hospedeiro é uma função fundamental dos tecidos epiteliais e compreende uma atividade antimicrobiana ativa mediada por moléculas solúveis e a formação de barreiras que separam o interior do exterior[81].

A exposição ao TCIG é conhecida por causar uma violação da defesa epitelial do hospedeiro e prejudicar a função de barreira. No presente estudo, não observamos uma mudança na atividade antimicrobiana ou integridade da barreira após a exposição do epitélio diferenciado das vias aéreas ao vapor de ECIG. Os resultados das células expostas ao TCIG estão de acordo com relatórios anteriores de que a fumaça do TCIG leva a um defeito na defesa do hospedeiro e ao rompimento da barreira epitelial in vivo e in vitro. Mostramos anteriormente que fumar está associado a concentrações reduzidas de beta-defensin-2 (hBD2) nas secreções das vias aéreas de pacientes com pneumonia adquirida na comunidade, e que a exposição de primary human bronchial

Parecer USP - OS 01/2021 - GGTAB (COVID19) (1553355) SEI 25351.911221/2019-74 / pg. 2016

epitelial cells (pHBE) diferenciado à fumaça de TCIG volátil leva a uma diminuição da expressão e síntese de hBD2 após a infecção por bactérias e um aumento da inflamação reação. Um estudo mostrou que a expressão de hBD2 está reduzida nas vias aéreas centrais de fumantes e que a expressão de hBD2 se correlaciona positivamente com a função pulmonar na DPOC. A exposição de linhas de células epiteliais com ECIG-vapor causou uma diminuição da defesa antibacteriana do hospedeiro e aumentou a formação de biofilme. Em um estudo clínico, o uso de ECIG foi associado à diminuição da expressão de genes relacionados ao sistema imunológico. A aplicação de fluido ECIG, não de vapor, às células epiteliais primárias resultou em aumento da inflamação e suscetibilidade à infecção viral[81].

A exposição do pulmão à fumaça inalada ou a outros componentes nocivos costuma estar associada à inflamação, que está envolvida na defesa do hospedeiro, na reação sistêmica e no reparo. Há uma grande quantidade de dados de que a exposição de células epiteliais das vias aéreas aos resultados da exposição ao TCIG na liberação de uma mistura complexa de mediadores inflamatórios, embora o composto responsável não tenha sido identificado até agora. No presente estudo, a fumaça de TCIG leva a um aumento da síntese e expressão de mediadores pró-inflamatórios. Em contraste, o tratamento com ECIG induziu uma menor estimulação da síntese de IL-8 ou transcrição de outros marcadores inflamatórios como S100A7 e S100A12. No entanto, as células human lung adenocarcinoma cell line (Calu-3) produziram concentrações significativamente elevadas de IL-8 após o tratamento com ECIG em comparação com human bronchial epithelial cell line (NCI-H292) ou pHBE. Nossos resultados estão parcialmente de acordo com outros estudos publicados até o momento. Foi demonstrado que a exposição de diferentes linhas de células epiteliais brônquicas a ECIG-vapor induziu a liberação de IL-8 (células NCI-H292), aumento da liberação de IL-1β e redução da proliferação celular (células A549) e função de barreira prejudicada de células BEAS-2B (produtos químicos aromatizantes)[81].

Para obter uma visão detalhada dos genes regulados diferencialmente após a exposição a TCIG e ECIG, analisamos a expressão gênica do epitélio

Parecer USP - OS 01/2021 - GGTAB (COVID19) (1553355) SEI 25351.911221/2019-74 / pg. 2017

diferenciado das vias aéreas após a exposição. As alterações do transcriptoma das células expostas ao ECIG foram muito menores em comparação com as das células expostas ao TCIG. A glutationa peroxidase-2 (GPX2) é um exemplo de um gene, cuja expressão é significativamente desregulada na comparação do grupo dos 100 genes mais diferencialmente expressos após a exposição ao ECIG. GPX2 reduz H2O2 a H2O e O2−, oxidando assim a glutationa, que é reduzida pela glutationa redutase, que reduz o NADPH a NADP. A expressão de GPX2 é ligeiramente aumentada pelo ECIG-vapor e significativamente maior após o tratamento TCIG. Em contraste com GPX2, a expressão das proteínas S100 S100A7 e S100A12 foi significativamente regulada positivamente 24 horas após a exposição ao ECIG. As proteínas S100 compreendem uma família de proteínas de ligação ao cálcio envolvidas na inflamação, defesa do hospedeiro e carcinogênese. S100A7 e S100A12 pertencem a um grupo de proteínas associadas ao perigo, que se ligam à superfície celular receptores como RAGE e induzem inflamação. Além disso, S100A12 mostrou induzir a secreção de MUC5AC das células epiteliais das vias aéreas. Entre os genes com a maior variação na expressão gênica e os genes significativamente regulados para cima no grupo TCIG, também encontramos IL1-β, outro mediador pró-inflamatório proeminente. Um estudo recente aplicou a análise de RNA-seq de células epiteliais diferenciadas das vias aéreas e encontrou impacto semelhante do ECIG-vapor: Os efeitos foram detectáveis, mas menos em comparação com o TCIG convencional. Várias vias, como o metabolismo do fosfolipídio e do triacilglicerol de ácido graxo, foram significativamente enriquecidas após a exposição ao ECIG. Outro estudo investigou a resposta do micro-RNA (miRNA) e a exposição de células epiteliais diferenciadas das vias aéreas com ECIG-vapor resultou na regulação positiva dos genes do estresse oxidativo. Os ECIGs também modificam o metaboloma das células epiteliais e mostram mudanças significativas que se sobrepõem parcialmente ao efeito do TCIG[81].

Nossos resultados indicam que os ECIGs impactam na biologia epitelial com efeito na inflamação e no metabolismo. Em comparação com a exposição com TCIG, houve menos impacto na defesa do hospedeiro, inflamação e expressão gênica. Outros estudos mostraram que ECIGs induzem defesas antioxidantes e danos oxidativos ao DNA em células epiteliais primárias. Usamos duas linhas

Parecer USP - OS 01/2021 - GGTAB (COVID19) (1553355) SEI 25351.911221/2019-74 / pg. 2018

celulares e pHBEs diferentes para explicar a reatividade diferente ao vapor de TCIG e ECIG. Enquanto as células NCI-H292 mantêm suas características mucoepidermóides originais com contagens de cromossomos quase diplóides, as células Calu-3 são células de adenocarcinoma altamente transformadas com contagens de cromossomos hipotriploides. A descoberta de que o vapor de ECIG induziu uma liberação significativa de IL-8 apenas da linha de células tumorais Calu-3 que era comparável às células expostas a TCIG indica que o vapor de ECIGs pode induzir inflamação em certos tumores de pulmão, embora possa não ser pró-inflamatório para células epiteliais brônquicas não transformadas. Podemos especular que esse achado implica que o vapor de ECIG pode ser mais patológico para indivíduos com lesões cancerígenas preexistentes, mas silenciosas, mas ainda temos que investigar isso em um estudo mais detalhado[81].

O presente estudo e outros estudos apresentam limitações. Em primeiro lugar, todos os experimentos in vitro fornecem apenas dados sobre resultados de curto prazo e não permitem fazer previsões sobre os efeitos de longo prazo do uso de ECIG. Portanto, também não é possível tirar conclusões sobre a segurança a longo prazo ou o potencial de redução de danos dos ECIGs. Este estudo se concentra em linhas celulares específicas e células primárias, enquanto outros estudos se concentram em diversos outros sistemas celulares. A disponibilidade de sabores como aditivos para ECIGs e diferentes tipos de dispositivos de vaporização está crescendo e não é regulamentada e não é abordada no presente estudo. Já foi demonstrado que os sabores, especialmente os líquidos que contêm canela, induzem a toxicidade in vitro e in vivo. A variabilidade no sabor e na força da nicotina é uma das características dos ECIGs que certamente atrai muitas pessoas, mas, por outro lado, torna a padronização na pesquisa mais complicada. Além disso, os vários sistemas de exposição vaporizam em diferentes temperaturas. Isso levará a um sabor diferente, mas também a uma decomposição química diferente dos ingredientes. O ponto de ebulição da maioria dos ingredientes encontrados em líquidos aromatizados é abaixo de 300 ° C. Foi demonstrado que a quantidade de formaldeído, acetaldeído e formalina é proporcional à tensão de saída do dispositivo. Os dispositivos oferecidos atualmente variam de 1 a 75W (Joytech eGo AIO ECO

Parecer USP - OS 01/2021 - GGTAB (COVID19) (1553355) SEI 25351.911221/2019-74 / pg. 2019

6–8 W, iStick Pico Melo 4 D22 1–75 W), produzindo temperaturas de até mais de 300 ° C[81].

O objetivo do presente estudo foi comparar o impacto do ECIG-vapor e TCIG na biologia das células epiteliais das vias aéreas. Comparar dois agentes fisicamente diferentes e tentar normalizar não é simples. Os ECIGs produzem uma névoa fina, contendo os ingredientes vaporizados do fluido ECIG e vestígios de emissões do elemento de aquecimento. A fumaça TCIG, em contraste, é uma mistura de ingredientes degradados pela combustão do tabaco contendo pequenas partículas, gás e pequenas quantidades de umidade. A nicotina é um dos poucos ingredientes comuns ao fumo de TCIG e ao vapor de ECIG que é absorvido, e o que é ainda mais importante, com toxicidade conhecida e propriedades viciantes. A normalização do consumo de nicotina, portanto, parece razoável, uma vez que o usuário precisará de certas quantidades de nicotina, o que tornará a absorção geral entre TCIG e ECIG comparável. Apenas alguns estudos comparam diretamente TCIG e ECIG em células epiteliais das vias aéreas. Uma das publicações que reflete de perto nossos procedimentos de configuração e normalização usou várias diluições de ECIG e TCIG e determinou a concentração de nicotina após a exposição nas câmaras. Seus dados mostram um padrão de expressão gênica significativamente diferente entre as amostras expostas a ECIG e TCIG ao comparar as condições com concentração de nicotina semelhante. Além disso, eles também mostraram uma regulação positiva de muitos genes após a exposição ao TCIG, que eram semelhantes aos nossos experimentos (ou seja, IL1A, IL1B, GPX2, CYP1A1, CYP1B1, S100A12)[81].

Embora uma configuração ligeiramente diferente tenha sido usada, outra publicação mostrou que, em comparação com TCIGs, o vapor de ECIGs induziu apenas pequenas alterações na expressão gênica, embora seu protocolo de fumar usado com ECIGs fosse mais intenso do que a exposição correspondente a TCIGs. Em seu protocolo de exposição a TCIG de 6 × 8 min, genes semelhantes foram regulados positivamente como em nosso protocolo (ou seja, IL1A, IL1B, GPX2, CYP1A1, CYP1B1, S100A12). Embora diferentes protocolos para exposição ao ECIG e células diferentes tenham sido usados, ambos os

Parecer USP - OS 01/2021 - GGTAB (COVID19) (1553355) SEI 25351.911221/2019-74 / pg. 2020

estudos concordam com nossos achados, que a exposição ao TCIG induz um perfil transcriptômico, que é diferente das células expostas ao ECIG e que a maioria dos genes diferencialmente expressos podem ser encontrados no TCIG-amostras expostas. Em conclusão, ECIG-vapor tem um efeito agudo na biologia dos AECs. ECIGs não tiveram efeitos significativos na secreção de quimiocinas ou peptídeos antimicrobianos após estimulação bacteriana, mas induziram a expressão de S100A7 e S100A12. Embora os efeitos dos ECIGs nas células epiteliais pareçam ser menos tóxicos em comparação com os TCIGs, os resultados in vitro não permitem tirar conclusões sobre a segurança a longo prazo[81].

A tendência de uso de cigarros eletrônicos entre adolescentes está sempre aumentando. Aqui, mostramos a ecologia microbiana oral disbiótica em usuários de cigarros eletrônicos influenciando o ambiente imunológico do hospedeiro local em comparação com controles não fumantes e fumantes de cigarros. Usando o sequenciamento de alto rendimento 16S rRNA, avaliamos 119 participantes humanos, 40 em cada uma das três coortes, e encontramos diversidade beta significativamente alterada em usuários de cigarros eletrônicos (p = 0,006) quando comparados com nunca fumantes ou fumantes de cigarro. A abundância de Porphyromonas e Veillonella (p = 0,008) foi maior entre os vapers. Interleucina (IL) -6 e IL-1b foram altamente elevados em usuários de cigarros eletrônicos quando comparados com não usuários. Aerossóis de cigarros eletrônicos expostos a células epiteliais foram mais suscetíveis à infecção. O modelo de infecção in vitro de Leuk-1 pré-maligno e linhagens de células malignas expostas ao aerossol de cigarro eletrônico e desafiadas por Porphyromonas gingivalis e Fusobacterium nucleatum resultou em resposta inflamatória elevada. Nossas descobertas pela primeira vez demonstram que os usuários de cigarros eletrônicos são mais propensos a infecções[82].

Um total de 60 indivíduos foram incluídos, 40 do estudo SURVAPES 1 e 20 do estudo SUR-VAPES 2. A análise de cluster aplicada a todo o conjunto de dados para se concentrar nas respostas a cigarro eletrônico (EVC) vs. cigarro combustível (TCC) resultou em 3 clusters principais, rotulados para fins pragmáticos como Cluster 1 (22 [36,7%]), Cluster 2 (28 [46,7%]) e Cluster 3 (10

Parecer USP - OS 01/2021 - GGTAB (COVID19) (1553355) SEI 25351.911221/2019-74 / pg. 2021

[16,7%]). Os três grupos não foram significativamente diferentes para a maioria das características, incluindo idade, sexo ou tabagismo (todos p> 0,05). Como esperado, as variáveis utilizadas para análise de cluster foram significativamente diferentes (todas p <0,05), exceto para prostaglandina – PGF (p = 0,147 após EVC, p = 0,540 após TCC). Os indivíduos no Cluster 1 exibiram respostas menos desfavoráveis à EVC para peptídeo NOX do que aqueles nos Clusters 2 e 3 (respectivamente 4,55 ± 7,31 pg / mL, 14,89 ± 8,55 pg / mL e 16,00 ± 10,21 pg / mL, p <0,001) e o mesmo aplicado a dilatação mediada por fluxo – FMD (0,91 ± 2,44, - 1,88 ± 3,74, e - 6,88 ± 4,06, p <0,001), enquanto suas respostas ao TCC foram em grande parte como as dos outros grupos (NOX 15,50 ± 11,31 pg / mL, 12,29 ± 15,96 pg / mL e 23,50 ± 19,60 pg / mL, p = 0,308; FMD - 2,79 ± 2,90, - 3,50 ± 3,62 e - 4,67 ± 4,23, p = 0,379)[83].

Por outro lado, o Cluster 3 exibiu a pior mudança em NOX após TCC, e menores efeitos adversos de EVC na biodisponibilidade de NO (- 13,40 ± 11,11 µmol / L, - 8,82 ± 10,58 µmol / L, e 0,14 ± 14,77 µmol / L, p = 0,012) e VitE (- 1,95 ± 1,01 µmol / mmol, - 1,30 ± 1,85 µmol / mmol e 0,51 ± 1,41 µmol / mmol, p <0,001). A análise de cluster aplicada aos ensaios SUR-VAPES 2 a fim de focar nas respostas diferenciais a HBNC vs EVC vs TCC revelou 2 grupos significativos, que rotulamos operacionalmente de Cluster 4 (12 [60,0%]) e Cluster 5 (8 [40,0%]), que não diferiu para a maioria das características, incluindo idade, sexo, tempo desde o início do tabagismo e cotinina (todos p> 0,05). Como esperado, as variáveis utilizadas para análise de cluster foram significativamente diferentes (todos p <0,05), exceto para P-selectina (p = 0,571 após HNBC, p = 0,804 após EVC, ep = 0,538 após TCC) e FMD (p = 0,663 após heat not burn – HNBC, p = 0,761 após EVC e p = 0,598 após TCC). Os indivíduos do Cluster 4 mostraram piores respostas a HNBC para NOX em comparação com os indivíduos do Cluster 5 (respectivamente 11,67 ± 7,17 pg / mL e 0,25 ± 10,25 pg / mL, p = 0,009) e biodisponibilidade de NO (- 10,68 ± 16,70 µmol / L e 4,61 ± 12,09 µmol / L, p = 0,039), mas os mais favoráveis para PGF (27,25 ± 34,64 pmol / L e 81,00 ± 27,49 pmol / L, p = 0,002), VitE (0,68 ± 1,71 µmol / mmol e - 1,79 ± 1,30 µmol / mmol, p = 0,003) e CD40L (- 0,29 ± 1,67 ng / mL e 3,38 ± 0,95 ng / mL, p <0,001). Por outro lado, o último grupo teve mais efeitos prejudiciais devido à EVC para PGF (64,83 ± 25,08 pmol / L e 102,13 ± 32,09 pmol / L, p = 0,009).

Parecer USP - OS 01/2021 - GGTAB (COVID19) (1553355) SEI 25351.911221/2019-74 / pg. 2022

Notavelmente, diferenças significativas adicionais foram encontradas entre esses 2 grupos para atividade de decomposição de H2O2 (HBA), satisfação e prazer, sugerindo que as respostas biológicas podem se correlacionar com as subjetivas. Análises de sensibilidade extensas abrangendo bootstrapping, agrupamento de k-médias e testes não paramétricos confirmaram amplamente a análise principal proveniente de agrupamento hierárquico e testes paramétricos[83].

O estudo SUR-VAPES cluster sugere que as respostas individuais aos produtos modificadores de risco (MRP) diferem substancialmente e, portanto, os fumantes que pretendem usar EVC ou HNBC como uma estratégia de redução de risco devem considerar tentar MRP diferentes com o objetivo de encontrar aquele que tem menos impacto prejudicial para cada pessoa[83].

Os cigarros eletrônicos, muitas vezes apontados como uma alternativa mais segura aos cigarros tradicionais, provaram ter consequências deletérias inesperadas para a saúde. A lesão pulmonar associada ao uso de cigarro eletrônico ou vaporização (EVALI), caracterizada principalmente por lesão pulmonar aguda que consiste em padrões histopatológicos e de imagem de pneumonia em organização, dano alveolar difuso ou ambos, surgiu como uma complicação grave e às vezes fatal da vaporização. Apesar das investigações em andamento por funcionários locais, estaduais e federais de saúde pública, a (s) causa (s) e o (s) mecanismo (s) exato (s) do EVALI permanecem obscuros. O que se sabe atualmente é que a maioria dos pacientes são adultos jovens e adolescentes do sexo masculino e mais de 80% relatam tetrahidrocanabinol (THC) ou compostos contendo canabidiol. Dadas as combinações quase infinitas de dispositivos, compostos desconhecidos ou vagamente regulados em líquidos em vaporização e alterações nos sistemas de distribuição, localizar a (s) causa (s) exata (s) de EVALI tem sido um desafio[84].

Além desses potenciais efeitos agudos da vaporização, os efeitos de longo prazo para a saúde também são uma preocupação. Dependência de nicotina e THC, doença cardiovascular e lesão pulmonar crônica são sequelas potenciais do uso de cigarro eletrônico e são de particular preocupação na população

Parecer USP - OS 01/2021 - GGTAB (COVID19) (1553355) SEI 25351.911221/2019-74 / pg. 2023

predominantemente mais jovem que se dedica à prática de vaporização. Estudos com acompanhamento de longo prazo serão necessários para avaliar essas condições e outras, incluindo doenças malignas, que podem exigir exposição a vapor de longo prazo para se desenvolver. Os radiologistas devem estar cientes das manifestações clínicas e achados de imagem da lesão pulmonar associada ao uso de cigarro eletrônico ou vapores (EVALI) e devem considerá-los ao interpretar e relatar estudos de imagem de pacientes que apresentam doenças respiratórias agudas ou desconforto. Embora os achados de imagem do EVALI se sobreponham a outras causas para padrões semelhantes de lesão pulmonar aguda, no contexto clínico correto, os radiologistas podem sugerir fortemente o EVALI como uma consideração. Portanto, quando são encontrados achados de imagem suspeitos de EVALI, a comunicação direta com os médicos responsáveis pelo tratamento é recomendada para garantir que EVALI seja considerado um diagnóstico potencial; isso ajudará a garantir um diagnóstico rápido e a instituição imediata da terapia apropriada[84].

Desde agosto de 2019, o CDC, a Food and Drug Administration (FDA), os departamentos de saúde estaduais e locais e as partes interessadas clínicas e de saúde pública têm investigado um surto nacional de e-cigarro, ou vaporização, lesão pulmonar associada ao uso de produto (EVALI). Este relatório atualiza as características demográficas dos pacientes, o uso de substâncias autorreferido e as datas de hospitalização para pacientes EVALI relatados ao CDC por estados, bem como a distribuição de visitas ao departamento de emergência (ED) relacionadas ao cigarro eletrônico, ou vaporização, de produtos analisados por meio do Programa Nacional de Vigilância Sindrômica (NSSP). Em 14 de janeiro de 2020, um total de 2.668 casos EVALI hospitalizados foram relatados ao CDC. A idade média dos pacientes era de 24 anos e 66% eram do sexo masculino. No geral, 82% dos pacientes EVALI relataram o uso de qualquer cigarro eletrônico contendo tetrahidrocanabinol (THC) ou produto de vaporização (incluindo 33% com uso exclusivo de produto contendo THC) e 57% dos pacientes EVALI relataram o uso de qualquer produto contendo nicotina (incluindo 14% com uso exclusivo de produtos contendo nicotina). A vigilância sindrômica indica que as visitas ao pronto-socorro relacionadas a produtos de cigarro eletrônico, ou vaporização,

Parecer USP - OS 01/2021 - GGTAB (COVID19) (1553355) SEI 25351.911221/2019-74 / pg. 2024

continuam diminuindo após um aumento acentuado em agosto de 2019 e pico em setembro de 2019. Os médicos e profissionais de saúde pública devem permanecer vigilantes para novos casos de EVALI. O CDC recomenda que as pessoas não usem produtos de cigarro eletrônico ou vaporizador contendo THC, especialmente aqueles adquiridos de fontes informais como amigos, familiares ou revendedores presenciais ou online. O acetato de vitamina E está fortemente relacionado ao surto EVALI e não deve ser adicionado a nenhum cigarro eletrônico ou vaporizador. No entanto, as evidências não são suficientes para descartar a contribuição de outros produtos químicos preocupantes, incluindo produtos químicos em produtos contendo THC ou não, em alguns casos de EVALI relatados[85].

Os estados e jurisdições relatam voluntariamente dados sobre pacientes EVALI confirmados e prováveis hospitalizados ou falecidos ao CDC semanalmente, usando definições de caso estabelecidas e ferramentas de coleta de dados. Substâncias autorreferidas usadas em produtos de cigarro eletrônico, ou vaporização, foram avaliadas entre os pacientes EVALI, incluindo a porcentagem de relatos de qualquer uso de produto contendo THC exclusivo, uso de qualquer produto contendo nicotina ou exclusivo e uso de THC e nicotina -contendo produtos. Para avaliar as tendências em possíveis visitas ao pronto-socorro relacionadas ao EVALI, o CDC e os departamentos de saúde desenvolveram uma consulta para avaliar a exposição a produtos de cigarro eletrônico, ou vaporização, como motivo para uma visita ao pronto-socorro. Em 14 de janeiro de 2020, todos os 50 estados, o Distrito de Columbia, as Ilhas Virgens dos EUA e Porto Rico relataram 2.668 pacientes EVALI hospitalizados. No geral, 66% dos pacientes eram do sexo masculino. A mediana da idade dos pacientes foi de 24 anos (variação = 13–85 anos), e 76% tinham <35 anos. A maioria dos pacientes EVALI eram brancos não hispânicos (73%) e 15% eram hispânicos. Entre 2.022 pacientes hospitalizados com informações sobre as substâncias utilizadas, 1.650 (82%) relataram usar algum produto contendo THC e 1.162 (57%) relataram usar qualquer produto contendo nicotina; 669 (33%) relataram o uso exclusivo de produtos contendo THC e 274 (14%) relataram o uso exclusivo de produtos contendo nicotina. O número semanal de internações hospitalares para EVALI relatado ao CDC atingiu o pico de 215 durante a semana de 15 de

Parecer USP - OS 01/2021 - GGTAB (COVID19) (1553355) SEI 25351.911221/2019-74 / pg. 2025

setembro de 2019. Desde então, o número de casos relatados a cada semana continuou a diminuir continuamente. Os dados NSSP mostram que o número de possíveis visitas de ED relacionadas a EVALI aumentou acentuadamente durante o período de 11 de agosto a 8 de setembro de 2019, por uma média de 26 visitas por milhão a cada semana (intervalo de confiança de 95% [IC] = 18-33). A taxa de visitas semanais atingiu o pico de 116 por milhão durante a semana de 8 de setembro de 2019, depois diminuiu em uma média de aproximadamente quatro por milhão de visitas semanais (IC de 95% = 4-5) para 35 por milhão durante a semana de 5 de janeiro, 2020. Isso permanece mais alto do que a taxa de 23 por milhão de visitas de ED durante a semana de 18 de agosto de 2019[85].

Os efeitos da exposição ao vapor (EV) do cigarro eletrônico (e-cigarro) na fisiologia da microflora respiratória não estão totalmente definidos. Analisamos os efeitos da exposição ao vapor de formulações E-líquidos contendo e sem nicotina sobre a virulência e o transcriptoma de Streptococcus pneumoniae cepa TIGR4, um patógeno que coloniza assintomático a mucosa nasofaríngea humana. O TIGR4 foi pré-exposto por 2 h ao extrato EV contendo nicotina (EVENIC), extrato EV sem nicotina (EVNIC), extrato da fumaça do cigarro (CSE) ou caldo de soja tríptica rica em nutrientes (TS) (controle). As diferenças entre as cepas de tratamento e controle foram exploradas usando sequenciamento de transcriptoma (sequenciamento de RNA [RNA-Seq]), ensaios de virulência in vitro e um modelo de camundongo in vivo de pneumonia aguda. A análise dos perfis RNA-Seq revelou mudanças modestas na expressão de 14 genes envolvidos no transporte de açúcar e metabolismo em EVENIC-pré-exposto TIGR4 em comparação com o controle, enquanto EVENIC ou exposição CSE alterou a expressão de 264 e 982 genes, respectivamente, a maioria dos quais estavam envolvidos no metabolismo e na resposta ao estresse. A infecção em um modelo de camundongo de pneumonia aguda com TIGR4 de controle ou com TIGR4 pré-exposto a EVENIC, EVENIC ou extrato de cigarro (CSE) não mostrou diferenças significativas nos parâmetros da doença, como carga de órgãos bacterianos e resposta de citocinas respiratórias. Curiosamente, TIGR4 exposto a CSE ou EVENIC (mas não EVENIC) exibiu indução moderada de formação de biofilme. No entanto, nenhum dos grupos de tratamento mostrou

Parecer USP - OS 01/2021 - GGTAB (COVID19) (1553355) SEI 25351.911221/2019-74 / pg. 2026

alterações significativas na hidrofobicidade pneumocócica ou na adesão das células epiteliais. Em resumo, nosso estudo relata que a exposição a EV altera significativamente o transcriptoma de S. pneumoniae de uma forma dependente de nicotina, sem afetar a virulência pneumocócica[86].

Com a crescente popularidade dos cigarros eletrônicos entre adultos e crianças fumantes e não fumantes e os relatórios recentes de doenças pulmonares e mortes relacionadas à fumaça, uma análise mais aprofundada dos efeitos adversos à saúde da exposição ao vapor de cigarro eletrônico (EV) é necessária. Uma vez que bactérias patogênicas, como Streptococcus pneumoniae, podem colonizar a nasofaringe humana como comensais, elas podem ser afetadas pela exposição a produtos químicos bioativos em EV. Portanto, neste estudo examinamos os efeitos da exposição EV na fisiologia da cepa TIGR4 de S. pneumoniae. Para diferenciar entre os efeitos da nicotina e dos componentes não nicotínicos, comparamos especificamente os perfis de RNA-Seq e a virulência de TIGR4 exposto ao vapor de formulações E-líquidos contendo nicotina e sem nicotina. Observamos que o EV contendo nicotina aumentou os biofilmes TIGR4 e alterou a expressão dos genes TIGR4 predominantemente envolvidos no metabolismo e na resposta ao estresse. No entanto, nem o EV contendo nicotina nem o EV livre de nicotina afetaram a virulência de TIGR4 em um modelo de camundongo[86].

Em 10 de dezembro de 2019, um total de 2.409 casos EVALI requerendo hospitalização foram relatados ao CDC, assim como 52 mortes. Entre os 1.139 pacientes EVALI que receberam alta em ou antes de 31 de outubro de 2019, 31 (2,7%) foram reinternados após a alta sem relato subsequente de óbito. Outras sete mortes (13,5% das mortes EVALI) ocorreram após a alta hospitalar. O grupo de comparação incluiu 768 pacientes EVALI que preencheram os critérios de inclusão. As distribuições de idade diferiram entre os pacientes EVALI que foram reinternados, que morreram após a alta e que não foram reinternados nem morreram. As idades médias dos pacientes que morreram, foram reinternados e que não morreram nem foram reinternados foi de 54, 27 e 23 anos, respectivamente. Entre os óbitos após a alta, cinco (71,4%) ocorreram no sexo feminino, embora o sexo feminino tenha sido responsável por 33,6% dos casos

Parecer USP - OS 01/2021 - GGTAB (COVID19) (1553355) SEI 25351.911221/2019-74 / pg. 2027

de comparação. Os pacientes EVALI que foram reinternados ou morreram após a alta hospitalar apresentavam mais condições médicas crônicas. Por exemplo, 70,6% e 17,6% dos pacientes que foram reinternados tinham pelo menos uma ou pelo menos duas doenças crônicas, respectivamente, e 83,3% e 50,0% dos que morreram tinham pelo menos uma ou pelo menos duas doenças crônicas, respectivamente, comparados com 25,6% e 3,8%, respectivamente, dos que não foram reinternados e nem morreram ($p < 0,05$)[87].

Nem os sintomas relatados na procura inicial de atendimento médico, nem o local desse atendimento inicial foram associados à reinternação ou óbito após a alta. Todos os pacientes que morreram após a alta hospitalar haviam sido admitidos em uma unidade de terapia intensiva durante sua internação anterior ($p = 0,006$), em comparação com 41,9% do grupo de comparação e 47,4% dos pacientes sobreviventes reinternados. A insuficiência respiratória com necessidade de intubação e ventilação mecânica durante a hospitalização inicial foi mais comum entre os pacientes que morreram (100%) do que entre os pacientes que não foram reinternados nem morreram (15,6%) ($p = 0,03$). Não foi observada diferença significativa entre os três grupos com relação ao recebimento de corticoterapia ou antibioticoterapia durante a hospitalização inicial. A duração da hospitalização inicial não diferiu entre os três grupos. Entre os pacientes reinternados, uma mediana de 4 dias (IQR = 2–20) passou entre a alta da primeira hospitalização e a reinternação. Entre os pacientes que morreram após a alta, uma mediana de 3 dias (IQR = 2–13) passou entre a alta hospitalar e o óbito[87].

O uso global de sistemas eletrônicos de liberação de nicotina (ENDS) tem aumentado na última década. ENDS são produtos de tabaco não combustíveis que aquecem e aerossolizam um líquido contendo umectantes, com aromatizantes adicionados e freqüentemente nicotina. Embora os ENDS sejam promovidos como uma alternativa menos prejudicial ao fumo, as evidências atuais associam seu uso a uma ampla gama de efeitos deletérios à saúde, incluindo danos pulmonares agudos e crônicos. ENDS pode provocar uma resposta inflamatória e prejudicar a resposta imune inata nos pulmões. A exposição aos aromatizantes ENDS resulta na ativação anormal das células

Parecer USP - OS 01/2021 - GGTAB (COVID19) (1553355) SEI 25351.911221/2019-74 / pg. 2028

epiteliais pulmonares e b-defensinas, disfunção da atividade fagocítica do macrófago, aumento dos níveis de mucina (MUC5AC) e ativação anormal da resposta neutrofílica (NETose). Os aromatizantes de mentol ENDS perturbam a imunidade inata e podem estar associados a alergias e asma por meio da ativação do potencial receptor transitório da anquirina 1 (TRAP1). Estudos recentes expandiram nossa compreensão do relacionamento entre a homeostase da imunidade inata pulmonar e o efeito imunomodulador da interação hospedeiro-microbiota. Alterações da microbiota respiratória normal têm sido associadas à doença pulmonar obstrutiva crônica (DPOC), asma, atopia e complicações da fibrose cística que estão fortemente associadas ao tabagismo e potencialmente ao uso de ENDS. Pouco se sabe sobre os efeitos de curto e longo prazo do ENDS na microbiota respiratória, seu impacto na resposta imune inata e sua ligação com a saúde e as doenças pulmonares. Aqui, revisamos a interação entre o sistema imunológico inato e a microbiota respiratória na patogênese da disfunção pulmonar induzida por ENDS e identificamos futuras áreas de pesquisa[88].

A pneumonia eosinofílica aguda (AEP) é caracterizada por uma doença respiratória de início agudo com infiltrados torácicos bilaterais e evidência de eosinofilia pulmonar. O tabagismo é o principal fator de risco, mas drogas e outras exposições inalatórias também foram relatadas. Aqui, a associação entre AEP e dispositivos para fumar diferentes de cigarros é revisada. Além disso, doenças pulmonares eosinofílicas também foram pesquisadas usando o mesmo banco de dados. Todos os casos de AEP foram identificados usando os critérios modificados em associação com o uso de maconha, narguilé, e-cigarros ou cigarros que não queimam. Foram excluídos os casos associados ao uso de drogas ilícitas. Doze casos foram incluídos com uma idade mediana de 20 (15–60). 75% dos pacientes estudados eram do sexo masculino. As exposições incluíram fumo de maconha (n = 5), uso de narguilé (n = 2), uso de cigarro para aquecimento e não queima (n = 2), uso de cigarro eletrônico (n = 2) e uso de canabinoide sintético (n = 1). Uma mudança recente nos hábitos de fumar foi relatada em 50% dos pacientes. Os sintomas apresentados foram dispneia (91,6%), tosse (66,6%), febre (66,6%) e dor torácica (25%). 90% dos pacientes tinham leucocitose na apresentação, mas apenas 16,6% tinham eosinofilia

Parecer USP - OS 01/2021 - GGTAB (COVID19) (1553355) SEI 25351.911221/2019-74 / pg. 2029

periférica. A porcentagem média de eosinófilos no lavado broncoalveolar foi de 67,5% (0 a 78). Dois pacientes tiveram uma biópsia pulmonar realizada. Envolvimento bilateral na imagem do tórax foi relatado em todos os pacientes. Cinco pacientes (41,6%) necessitaram de ventilação mecânica invasiva e dez pacientes (83,3%) foram tratados em unidade de terapia intensiva. Todos os pacientes responderam à terapia com corticosteroides, sem relatos de recidivas. Pneumonia eosinofílica aguda é relatada com tabagismo que não inclui o tabagismo tradicional, como narguilé, cigarros eletrônicos, cigarros que não queimam e maconha, e pode ter apresentação e curso clínico semelhantes[89].

O objetivo deste relato é descrever os achados da biópsia pulmonar em doenças pulmonares associadas a vaping. Biópsias pulmonares de oito pacientes com doença pulmonar associada a vaping foram revisadas. As biópsias foram de oito homens (com idades entre 19-61 anos) com sintomas respiratórios após o uso de cigarro eletrônico (vaporização). A investigação para infecção foi negativa em todos os casos e não havia evidências para outras etiologias. A imagem mostrou opacidades em vidro fosco bilaterais difusas em todos os pacientes. A maioria se recuperou com corticoterapia, enquanto um morreu. As biópsias pulmonares (sete transbrônquicas, uma cirúrgica) mostraram lesão pulmonar aguda, incluindo pneumonia em organização e / ou dano alveolar difuso. As características comuns foram tampões de fibroblasto, membranas hialinas, exsudatos fibrinosos, hiperplasia de pneumócitos tipo 2 e organização intersticial. Alguns casos apresentavam infiltrado inflamatório crônico intersticial esparso. Embora macrófagos estivessem presentes nos espaços aéreos em todos os casos, essa característica não era proeminente e os achados típicos de pneumonia lipoide exógena estavam ausentes. A histopatologia da doença pulmonar aguda relacionada ao uso de cigarro eletrônico (vaping) é caracterizada por padrões de lesão pulmonar aguda, apoiando a alegação de que a vaping pode causar danos pulmonares graves[90].

O tabagismo é o preditor número um para o desenvolvimento da doença periodontal. Consequentemente, o uso de cigarro eletrônico (ECIG) levou a investigações sobre os riscos relacionados à saúde induzidos por aerossol gerado por ECIG em bactérias comensais orais em comparação com a fumaça

Parecer USP - OS 01/2021 - GGTAB (COVID19) (1553355) SEI 25351.911221/2019-74 / pg. 2030

do cigarro. Uma vez que o E-líquido contém menos constituintes do que a fumaça, formulamos a hipótese de que o meio de crescimento contendo E-líquido ou aerossol tem menos impacto sobre os estreptococos comensais orais do que a fumaça do cigarro. Curvas de crescimento de oito horas foram geradas para três cepas de estreptococos após a exposição do meio de crescimento à nicotina sozinha (0,05, 0,1, 0,2 mg / mL), nicotina líquida E (2,3, 4,7, 7,0 L / mL), nicotina aerossol gerada por ECIG (25, 50, 75 baforadas) ou fumaça de cigarro (2, 5, 10, 25, 50, 75 baforadas). Nicotina e E-líquido foram adicionados ao meio em concentrações equivalentes a quantidades vaporizadas de 25, 50 ou 75 baforadas. As leituras de absorvância foram feitas em 0, 2, 4, 6 e 8 h de crescimento bacteriano. Tanto o E-líquido quanto o aerossol (nicotina) tiveram pouco ou nenhum efeito no crescimento de estreptococos em oito horas. Em contraste, cinco baforadas de fumaça inibiram o crescimento de estreptococos. O meio de crescimento tratado com fumaça, mas não o E-líquido ou aerossol gerado por ECIG, inibe o crescimento de estreptococos comensais orais. Uma possível implicação é que o aerossol pode induzir menos periodontite do que a fumaça[91].

Desde junho de 2019, mais de 1000 novos casos de e-cigarro, ou vaping, lesão pulmonar associada ao uso do produto (EVALI) foram relatados nos EUA. Os pacientes apresentavam dispneia, tosse e estavam hipoxêmicos com opacidades do espaço aéreo bilaterais nas imagens do tórax. A maioria dos pacientes necessitou de tratamento na unidade de terapia intensiva e terapia com esteroides. Todos os pacientes se recuperaram com a cessação da vaporização, cuidados de suporte e terapia com esteroides e permaneceram sem sintomas no acompanhamento. O uso de cigarros eletrônicos continua a aumentar rapidamente nos EUA, principalmente entre os jovens. Os casos foram definidos como pacientes admitidos no University of Rochester Medical Center (Rochester, NY, EUA) que usaram cigarros eletrônicos ou outro dispositivo de vaporização nos 30 dias anteriores à apresentação e que apresentaram opacificação do espaço aéreo bilateral na imagem do tórax (TC ou x -raio). Os detalhes do caso foram obtidos por meio de revisão de prontuários médicos e entrevistas com pacientes nos últimos 3 meses, incluindo sintomatologia, dados de exames físicos, estudos de imagem, dados laboratoriais, histórico de

Parecer USP - OS 01/2021 - GGTAB (COVID19) (1553355) SEI 25351.911221/2019-74 / pg. 2031

vaporização e subsequentes dados de acompanhamento ambulatorial. Em colaboração com o Departamento de Saúde do Estado de Nova York, nosso hospital desenvolveu um novo algoritmo de prática clínica baseado no feedback de médicos em todo o estado, juntamente com informações de especialistas em saúde ambiental, toxicologia médica, doenças infecciosas, epidemiologia e prevenção de doenças crônicas[92].

Relatamos 12 casos tratados por suspeita de EVALI em nosso centro médico entre 6 de junho de 2019 e 15 de setembro de 2019. Dez (83%) pacientes apresentaram dispneia, febre e vômitos e nove (75%) tosse. 11 (92%) pacientes relataram o uso de cartuchos de cigarro eletrônico contendo óleo de tetraidrocanabinol. Embora oito (67%) pacientes tenham requerido internação na unidade de terapia intensiva por insuficiência respiratória hipoxêmica, nenhum óbito ocorreu. A mediana da duração da hospitalização foi de 7 dias (IQR 7–8). Todos os pacientes que completaram o acompanhamento (6 [50%]) tiveram resolução dos achados anteriores de TC de tórax e espirometria normal. O algoritmo clínico concentra-se nos principais sinais e sintomas de EVALI e na importância de excluir infecções e outras condições cardiopulmonares antes de fazer um diagnóstico presuntivo de EVALI[92].

Os pacientes com suspeita de EVALI em nossa coorte apresentavam hipoxemia com risco de vida, com 67% necessitando de tratamento na unidade de terapia intensiva. Apesar da gravidade da apresentação, como relatos anteriores de pacientes com EVALI, a maioria dos pacientes melhorou em 1–2 semanas da apresentação inicial após a cessação da vaporização e administração de corticosteroides sistêmicos quando necessário. Quase todos (92%) pacientes com suspeita de EVALI relataram vaporizar um produto de THC, tornando o THC contendo E-líquidos ou óleos o foco principal nas investigações em andamento em todo o país sobre a causa de EVALI. Pesquisas adicionais são necessárias para compreender as toxinas potenciais, os mecanismos fisiopatológicos subjacentes e a identificação de indivíduos suscetíveis com maior risco de hospitalização devido a EVALI. Até onde sabemos, apresentamos o primeiro algoritmo de prática clínica para a avaliação e gestão de EVALI, que será útil

Parecer USP - OS 01/2021 - GGTAB (COVID19) (1553355) SEI 25351.911221/2019-74 / pg. 2032

tanto para o tratamento agudo como para relatórios precisos desta doença respiratória potencialmente fatal[92].

Um surto contínuo de lesão pulmonar associada a cigarros eletrônicos ou vaping (também conhecido como E-VALI ou VALI) começou em março de 2019, nos EUA. A causa, diagnóstico, tratamento e curso desta doença permanecem desconhecidos. Neste estudo de coorte multicêntrico, prospectivo e observacional, coletamos dados de todos os pacientes com lesão pulmonar associada a cigarros eletrônicos ou vaping vistos na Intermountain Healthcare, um sistema de saúde integrado com sede em Utah, EUA, entre 27 de junho e 4 de outubro de 2019. O atendimento telecrítico, com sede em Salt Lake City, UT, EUA, foi usado como o repositório central para validação de caso, relatórios públicos e disseminação de conhecimento em todo o sistema, que incluiu um diagnóstico proposto e uma diretriz de tratamento para lesão pulmonar associada a e- cigarros ou vapor. Extraímos dados sobre a apresentação do paciente, tratamento e acompanhamento de curto prazo (2 semanas após a alta) de revisão de prontuários e entrevistas com pacientes realizadas pelo Departamento de Saúde de Utah (Salt Lake City, UT, EUA). Resultados: 60 pacientes apresentaram lesão pulmonar associada a cigarros eletrônicos ou vapores em 13 hospitais ou ambulatórios do sistema integrado de saúde. 33 (55%) de 60 foram admitidos em uma unidade de terapia intensiva (UTI). 53 (88%) de 60 pacientes apresentaram sintomas constitucionais, 59 (98%) sintomas respiratórios e 54 (90%) sintomas gastrointestinais. 54 (90%) de 60 receberam antibióticos e 57 (95%) esteroides. Seis (10%) dos 60 pacientes foram readmitidos em uma UTI ou hospital dentro de 2 semanas, três (50%) dos quais tiveram recaída com o uso de vapores ou cigarros eletrônicos. Dos 26 pacientes que foram acompanhados em 2 semanas, apesar da melhora clínica e radiográfica em todos, muitos apresentavam anormalidades residuais nas radiografias de tórax (dez [67%] de 15) e testes de função pulmonar (seis [67%] de nove). Dois pacientes morreram e a lesão pulmonar associada a cigarros eletrônicos ou vaporização foi considerada um fator contribuinte, mas não a causa da morte, para ambos. Lesão pulmonar associada a cigarros eletrônicos ou vaping é uma doença emergente associada a problemas pulmonares graves, sintomas constitucionais e gastrointestinais. O aumento da conscientização

Parecer USP - OS 01/2021 - GGTAB (COVID19) (1553355) SEI 25351.911221/2019-74 / pg. 2033

levou à identificação de um amplo espectro de gravidade da doença em pacientes que foram tratados com antibióticos e esteróides. Apesar da melhora, no seguimento de curto prazo, muitos pacientes apresentavam anormalidades residuais. Lesão pulmonar associada a cigarros eletrônicos ou vaporização permanece um diagnóstico clínico com sintomas que se sobrepõem a doenças infecciosas e outras doenças pulmonares. Manter um alto índice de suspeita para esta doença é importante à medida que o trabalho continua na compreensão da causa ou causas, terapia ideal e resultados em longo prazo desses pacientes[93].

Os cigarros eletrônicos são retratados como mais seguros em relação ao tabaco convencional. No entanto, evidências crescentes sugerem que os cigarros eletrônicos podem afetar adversamente as defesas do hospedeiro. No entanto, os mecanismos precisos pelos quais o vapor do cigarro E altera a função da célula imune inata não foram totalmente elucidados. Determinamos os efeitos da exposição ao cigarro eletrônico na função e nas respostas ao desafio infeccioso da célula imune inata mais abundante, o neutrófilo, usando neutrófilos humanos isolados e um modelo de camundongo de infecção por gram-negativos. Nossos resultados revelaram que os neutrófilos humanos expostos ao vapor do cigarro E tiveram reduções de 4,2 vezes na quimiotaxia em direção ao componente de célula bacteriana f-Met-Leu-Phe (P <0,001). A polarização da F-actina e a fluidez da membrana também foram adversamente afetadas pela exposição ao vapor do cigarro eletrônico. Os neutrófilos humanos expostos ao cigarro eletrônico exibiram uma redução de 48% na produção de espécies reativas de oxigênio (ROS; P <0,001). Dado o papel central das ROS na produção de armadilhas extracelulares de neutrófilos (NET), a produção de NET foi quantificada e a exposição ao vapor do cigarro E reduziu a NETose em 3,5 vezes (P <0,01); formulações com e sem nicotina contendo propilenoglicol exibindo efeitos supressivos significativos. Além disso, a exposição ao vapor do cigarro E reduziu a taxa de fagocitose de biopartículas bacterianas em 47% (P <0,05). Em nosso modelo fisiológico de camundongo de exposição crônica ao cigarro eletrônico e sepse, a inalação do vapor do cigarro eletrônico levou à redução da migração de neutrófilos em espaços infectados e a uma carga maior de Pseudomonas. Essas descobertas fornecem evidências de que o uso do cigarro eletrônico afeta

Parecer USP - OS 01/2021 - GGTAB (COVID19) (1553355) SEI 25351.911221/2019-74 / pg. 2034

negativamente o sistema imunológico inato e pode colocar os usuários do cigarro eletrônico em maior risco de respostas inflamatórias desreguladas e infecções bacterianas invasivas[94].

O uso do cigarro eletrônico continua a aumentar, principalmente entre os jovens que nunca fumaram, e é usado por alguns fumantes para parar de fumar. A toxicidade aguda e crônica do uso do e-cig não está clara, geralmente no contexto de relatórios crescentes de pneumonia do tipo inflamatório em alguns usuários do e-cig. Para avaliar os efeitos pulmonares de e-cigs sem nicotina ou sabores, conduzimos um estudo piloto com broncoscopias seriadas durante 4 semanas em 30 nunca fumantes, randomizados para uma intervenção de quatro semanas com o uso de e-cigs contendo apenas 50% de propilenoglicol (PG) e 50% de glicerina vegetal (VG) ou a um grupo controle sem uso. A conformidade com a intervenção e-cig foi avaliada pelos participantes enviando contagens diárias de baforadas e por propilenoglicol urinário (PG). Contagens de células inflamatórias e citocinas foram determinadas em fluidos de lavagem broncoalveolar (BAL). A expressão de todo o genoma, microRNA e mRNA foram determinados a partir de células epiteliais brônquicas. Não houve diferenças significativas nas alterações das contagens de células inflamatórias BAL ou citocinas entre a linha de base e o acompanhamento, comparando os grupos controle e e-cig. No entanto, na intervenção, mas não no grupo de controle, a mudança no PG urinário como um marcador do uso de e-cig e inalação foi significativamente correlacionada com a mudança nas contagens de células (concentrações celulares, macrófagos e linfócitos) e citocinas (IL-8, IL-13 e TNF-α), embora a magnitude absoluta das alterações tenha sido pequena. Não houve mudanças significativas na expressão gênica de mRNA ou microRNA. Embora limitado pelo tamanho e duração do estudo, esta é a primeira demonstração experimental de um impacto do uso de e-cig na inflamação do pulmão humano entre os que nunca fumaram[95].

Trinta e quatro nunca fumantes, de 21 a 30 anos, foram randomizados para usar cigarros eletrônicos sem sabor e nicotina ou para um grupo de controle sem uso. Os indivíduos (n = 30) foram submetidos a broncoscopias no início e 5 semanas depois. Quatro indivíduos não fizeram uma segunda broncoscopia, três devido a

Parecer USP - OS 01/2021 - GGTAB (COVID19) (1553355) SEI 25351.911221/2019-74 / pg. 2035

novas condições médicas (duas infecções do trato respiratório e um problema de saúde mental instável) não relacionadas ao estudo que podem afetar a segurança ou os resultados do estudo, e um perdeu o acompanhamento. Os grupos, controle e intervenção foram semelhantes em relação à idade (P = 0,54), sexo (P = 0,71) e raça (P = 0,18). A conformidade com a intervenção e-cig foi avaliada por leituras diárias de LED do número do sopro transmitido via telefone celular e a medição de aumentos no PG urinário. PG aumentou significativamente na intervenção (P = 0,0015), mas não no grupo controle (P = 0,72)[95].

Não houve diferenças significativas nas contagens de células ou citocinas entre os grupos de controle e e-cig, seja medido pelo número absoluto no final do ensaio, mudança no nível ou mudança de dobra. No entanto, as mudanças para esses marcadores foram correlacionadas com as mudanças no nível de PG urinário como um marcador de inalação e-cig e complacência. Para o grupo de intervenção, encontramos correlações positivas estatisticamente significativas de mudança de PG com mudanças na concentração total de células (r = 0,60, P bruto = 0,03, FDR q = 0,08) e contagens de linfócitos (r = 0,65, P bruto = 0,02, FDR q = 0,08), e uma correlação significativa limítrofe com contagens de macrófagos (r = 0,51, P bruto = 0,07, FDR q = 0,15) (Figura 1B). Para os controles, as correlações não foram estatisticamente significativas. Da mesma forma, a mudança no PG foi significativamente correlacionada com as mudanças na IL-8 (r = 0,60, P bruto = 0,02, FDR q = 0,06), IL-13 (r = 0,66, P bruto = 0,01, FDR q = 0,06), e TNF-α (r = 0,73, P bruto = 0,01, FDR q = 0,05) para a intervenção, mas não o grupo de controle. Um sujeito atípico foi removido com linha de base muito alta e nível de PG de acompanhamento (provavelmente uma fonte dietética)[95].

Não houve mudanças significativas na expressão gênica de escovagens de células epiteliais pulmonares para nenhum dos grupos e nenhuma diferença entre os grupos de intervenção e controles (o menor FDR q = 0,99 para ambos os mRNAs e miRNAs). As correlações de Spearman para mudanças na expressão com mudanças no PG entre o grupo e-cig não foram significativas (o menor FDR q = 0,99 para mRNA e FDR q = 0,24 para miRNA). Embora limitado

Parecer USP - OS 01/2021 - GGTAB (COVID19) (1553355) SEI 25351.911221/2019-74 / pg. 2036

pelo tamanho e duração do estudo, esta é a primeira demonstração experimental de um impacto do uso de e-cig na inflamação do pulmão humano entre os que nunca fumaram[95].

Os cigarros eletrônicos são frequentemente comercializados e considerados como emissores de vapor inofensivo; entretanto, a verificação de sua segurança para não fumantes é escassa. Mostramos anteriormente que os cigarros eletrônicos causam diminuição da fagocitose de bactérias por macrófagos por meio de reduções nos receptores de reconhecimento de bactérias de superfície. Este estudo avaliou o efeito dos constituintes do cigarro E, sabores de maçã E-líquido, nicotina, glicerina vegetal e propilenoglicol, na viabilidade das células epiteliais brônquicas, apoptose e secreção de citocinas e fagocitose macrofágica de células apoptóticas das vias aéreas e moléculas de reconhecimento fagocítico. A necrose celular e a apoptose foram medidas por coloração de Sytox Green e Anexina V. A esferocitose foi medida por internalização de células apoptóticas das vias aéreas marcadas com pHrodo Green por macrófagos. A expressão dos receptores apoptóticos da superfície celular dos macrófagos foi medida por citometria de fluxo. A liberação de citocina pelas células das vias aéreas expostas ao cigarro-E foi medida pela matriz de esferas de citocinas. O vapor do cigarro eletrônico aumentou a necrose epitelial brônquica primária e a apoptose. O vapor do cigarro eletrônico reduziu a esferocitose (sabor mais baixo 12,1%) versus o controle (20,2%, P = 0,032). O receptor de esferocitose CD44 foi reduzido em um sabor (MFI 1863 vs 2332 controle, P = 0,016) e todos os componentes reduziram a expressão de CD36, incluindo as bases de glicol (MFI 1067-12 274 vs. 1415 controle). Secreção reduzida de TNF-α, IL-6, IP-10, MIP-1α e MIP-1β foi observada para todas as variantes de sabor. Os cigarros eletrônicos podem causar apoptose epitelial brônquica e disfunção de esferocitose de macrófagos por meio da expressão reduzida de receptores de reconhecimento de células apoptóticas. Esses dados mostram ainda que os cigarros eletrônicos não devem ser considerados inofensivos para os não fumantes e seus efeitos podem ir muito além da citotoxicidade para as células[96].

Concluímos que os cigarros eletrônicos podem causar morte de células epiteliais das vias aéreas e apoptose e disfunção esferocítica de macrófagos por meio da

Parecer USP - OS 01/2021 - GGTAB (COVID19) (1553355) SEI 25351.911221/2019-74 / pg. 2037

alteração dos receptores de reconhecimento de células apoptóticas e podem alterar as vias de secreção de citocinas de células epiteliais brônquicas de maneira dependente do sabor, com alguma variação entre os diferentes E-líquidos de maçã observados. A nicotina sozinha também demonstrou afetar a esferocitose e algumas citocinas. Como tal, os cigarros eletrônicos devem ser tratados com cautela pelos usuários, especialmente aqueles que não são fumantes[96].

O uso de cigarros eletrônicos (ECIG) se tornou muito comum. Consequentemente, a análise crítica dos efeitos biológicos do aerossol ECIG merece atenção. O aerossol ECIG sem sabor é conhecido por conter menos constituintes nocivos do que a fumaça do cigarro. Portanto, hipotetizamos que o aerossol tem menos efeito imediato sobre a viabilidade dos estreptococos comensais orais do que a fumaça. A sobrevivência e o crescimento de quatro cepas de estreptococos comensais foram medidos após a exposição ao aerossol ECIG sem sabor de nicotina e fumaça. Bombas peristálticas foram usadas para transportar aerossol ou fumaça para câmaras contendo unidades formadoras de colônias (UFC) recentemente semeadas de estreptococos comensais orais em placas de ágar. A sobrevivência e o crescimento bacteriano, com base nas contagens e tamanhos das colônias, foram determinados 24 horas após a exposição. Além disso, aerossol ou fumaça foram entregues em câmaras contendo estreptococos pré-aderidos a lamínulas de plástico e a formação de biofilme foi determinada 24 horas após a exposição por meio de microscopia eletrônica de varredura. Os resultados sugerem que a nicotina em aerossol sem sabor tem um efeito modesto no crescimento bacteriano, tanto como colônias em ágar quanto em biofilmes. Em contraste, a fumaça diminuiu drasticamente a sobrevivência e o crescimento bacteriano em todos os parâmetros medidos. Ao contrário da fumaça do cigarro, o aerossol ECIG sem sabor tem apenas um pequeno efeito na sobrevivência e no crescimento dos estreptococos comensais orais[97].

Este estudo indica que o aerossol ECIG sem sabor (nicotina) é menos prejudicial à sobrevivência e ao crescimento dos estreptococos comensais orais do que a fumaça do cigarro convencional. Este estudo abre a porta para estudos

Parecer USP - OS 01/2021 - GGTAB (COVID19) (1553355) SEI 25351.911221/2019-74 / pg. 2038

subsequentes que podem abordar o efeito do aerossol ECIG sem sabor nas células epiteliais orais, bem como a adição de agentes aromatizantes para testar todos os modelos biológicos[97].

O trabalho atual demonstra que a nicotina de aerossol ECIG sem sabor tem pouco ou nenhum efeito tóxico no crescimento in vitro dos quatro estreptococos comensais orais testados aqui. Nossos dados mostram que UFCs para todas as quatro espécies expostas à nicotina de aerossol ECIG sem sabor podem crescer para números semelhantes e tamanhos semelhantes em comparação com suas contrapartes não tratadas. Nossos dados também demonstram que as bactérias presas às lamelas e expostas à nicotina de aerossol ECIG sem sabor também são capazes de desenvolver biofilmes como seus controles não tratados. No entanto, quando as bactérias são expostas à fumaça do cigarro, o crescimento de colônias e biofilmes é severamente prejudicado ou completamente obliterado. Além disso, é evidente que a nicotina não é a culpada por esta deficiência, uma vez que o aerossol ECIG continha uma concentração mais alta de nicotina do que a fumaça do cigarro por tragada. Com base nesses resultados, propomos que a nicotina em aerossol ECIG sem sabor não causa nenhum dano aparente a essas quatro bactérias orais nas condições testadas. No entanto, resta saber que efeito a adição de vários sabores ao E-líquidos teria sobre o crescimento dessas bactérias estreptocócicas; trabalho que está em andamento em nosso laboratório[97].

Quando aquecidos por um cigarro eletrônico, o propilenoglicol e o glicerol produzem um aerossol portador de nicotina. Este aerossol higroscópico / hiperosmolar pode depositar-se profundamente no pulmão. Não se sabe se esses depósitos provocam inflamação local e perturbam as trocas gasosas pulmonares. O objetivo deste estudo foi avaliar os efeitos agudos da vaporização de cigarros eletrônicos de alta potência com ou sem nicotina em biomarcadores de inflamação pulmonar, tensões gasosas transcutâneas e testes de função pulmonar em fumantes jovens e saudáveis. Os efeitos agudos da vaporização sem nicotina sobre as tensões gasosas no sangue arterial também foram avaliados em fumantes pesados com suspeita de doença arterial coronariana. Usando um desenho de estudo “single-blind” dentro dos sujeitos, 25 jovens

Parecer USP - OS 01/2021 - GGTAB (COVID19) (1553355) SEI 25351.911221/2019-74 / pg. 2039

fumantes de tabaco passaram por três sessões experimentais em ordem aleatória: sham-vaping e vaping com e sem nicotina a 60 W. Vinte fumantes pesados também foram expostos a sham-vaping (n = 10) ou vaporização sem nicotina (n = 10) em um estudo paralelo aberto e randomizado. Nos jovens fumantes de tabaco, em comparação com sham-vaping: 1) a proteína-16 das células club do soro aumentou após a vaporização sem nicotina (média ± SE, -0,5 ± 0,2 vs. +1,1 ± 0,3 μg / l, P = 0,013) e vaporização com nicotina (+1,2 ± 0,3 μg / l, P = 0,009); 2) a tensão transcutânea de oxigênio diminuiu por 60 min após a vaporização sem nicotina (nadir, −0,3 ± 1 vs. −15,3 ± 2,3 mmHg, P <0,001) e por 80 min após a vaporização com nicotina (nadir, −19,6 ± 2,8 mmHg, P <0,001). Em comparação com a vaporização simulada, a vaporização sem nicotina diminuiu a tensão arterial de oxigênio por 5 minutos em pacientes fumantes pesados (+5,4 ± 3,3 vs. -5,4 ± 1,9 mmHg, P = 0,012). A vaporização aguda de aerossol de propilenoglicol / glicerol em alta potência com ou sem nicotina induz lesão epitelial das vias aéreas e diminuição sustentada da tensão transcutânea de oxigênio em jovens fumantes de tabaco. Condições intensas de vaporização também prejudicam temporariamente a tensão arterial de oxigênio em fumantes inveterados[98].

As seguintes questões de alta prioridade deve ser utilizada nos esforços de pesquisa em andamento e no futuro e nas direções sobre a compreensão da fisiopatologia EVALI: 1. A questão mais convincente é delinear se o EVALI observado nos casos relatados é devido à nicotina e-cig / sabor de produtos de vaporização além dos óleos de THC combinados, ou ambos. Estudos longitudinais de usuários de ENDS de nicotina, THC ou a combinação de produtos de nicotina / THC podem ajudar a responder a essa pergunta; 2. As manifestações clínicas após a exposição à vaporização / aerossol são conhecidas em todos os casos relatados, que incluíram inflamação, pneumonia lipoide ou eosinofílica ou pneumonite hipersensível com uma opacidade em vidro fosco típica nas tomografias computadorizadas de pulmão e a suplementação de oxigênio junto com terapia com esteróides foi capaz de conter os sintomas patológicos analisados. Alguns pacientes receberam antibióticos profiláticos; no entanto, nenhuma infecção foi detectada nesses pacientes com EVALI. Como EVALI é uma manifestação de vários componentes, conforme as características

Parecer USP - OS 01/2021 - GGTAB (COVID19) (1553355) SEI 25351.911221/2019-74 / pg. 2040

clínicas, diagnósticas e terapêuticas as intervenções estão evoluindo. Os pacientes recuperados mostraram suscetibilidade a infecções e dados recentes mostram que esses pacientes foram readmitidos para novos tratamentos. Os pacientes EVALI podem ser monitorados cuidadosamente após o tratamento / alta quanto à recidiva e recorrência dos sintomas devido à remissão e / ou à natureza das lesões. Fatores modificadores incluem suscetibilidade genética, alfa-1 antitripsina ou deficiência antioxidante, entre muitos fatores adicionais. Não há relatórios disponíveis sobre quaisquer indicadores de quais fatores modificadores são responsáveis pela patogênese e / ou pacientes que se recuperaram após episódios EVALI. Além disso, os efeitos de longo prazo da exposição ao E-cig ainda não foram estabelecidos, em parte devido à história mais curta de seu uso, bem como à falta de dados de acompanhamento sobre a saúde pulmonar geral dos usuários; 3. Não há relatórios sobre outros ingredientes potencialmente prejudiciais além da vitamina E (VEA), que na verdade é protetor para os pulmões, conforme discutido anteriormente. Todos os relatórios recentes que implicam VEA para EVALI são baseados em sua detecção nos pulmões dos usuários e no histórico de uso de E-líquidos, mas nenhum dos estudos fornece evidência direta de que VEA é o agente causador. Todos os óleos contêm VEA e é muito comumente usado para diluir o óleo de THC ou como agente de corte / diluição. Outros estudos implicaram os sabores E-cig com as funções pulmonares comprometidas, mas a etiologia até agora apontou proeminentemente para cartuchos contendo óleo de THC; 4. Existem vários outros compostos e ingredientes que podem ser potencialmente nocivos quando inalados como vapores / aerossóis e, portanto, há uma necessidade urgente de analisar os cartuchos usados e estudar a toxicologia pulmonar, incluindo química, interações fisicobiológicas de aerossóis e mecanismos fisiopatológicos de cartuchos falsificados / piratas versus produtos de dispensário médico. Uma compreensão mais aprofundada da química (por exemplo, compostos químicos, metais pesados e hidrocarbonetos), toxicologia e os mecanismos celulares / moleculares pulmonares dos pacientes EVALI pode fornecer informações muito necessárias sobre os mecanismos da doença que, em última análise, levam à regulação desses produtos e intervenções terapêuticas; 5. Esses estudos devem ser complementados com análises químicas completas especificamente para o processo de aerossolização e suas

Parecer USP - OS 01/2021 - GGTAB (COVID19) (1553355) SEI 25351.911221/2019-74 / pg. 2041

emissões resultantes em diferentes condições, bem como a formação de produtos secundários. Também deve incluir a química forense e os estudos toxicológicos usando modelos baseados em células e animais, juntamente com a análise ex-vivo das amostras clínicas; 6. A identificação de biomarcadores não invasivos de ENDS / exposição por vaporização (plasma / soro, EBC, escarro) e progressão da lesão pode fornecer indicadores úteis para os primeiros sinais de dano pulmonar por esses produtos; 7. Finalmente, os fatores de suscetibilidade ao EVALI devem ser pesquisados, incluindo fatores genéticos e ambientais, tratamentos imunocomprometidos, comorbidades e certos fatores de confusão da escolha do estilo de vida, também podem tornar os indivíduos vulneráveis a EVALI e patologias associadas[99].

O vapor do cigarro eletrônico contém radicais livres com potencial para induzir estresse oxidativo. Uma vez que o estresse oxidativo nas células das vias aéreas aumenta a expressão do receptor do fator ativador de plaquetas (PAFR), e o PAFR é cooptado por pneumococos para aderir às células do hospedeiro, formulamos a hipótese de que o vapor do cigarro E aumenta a adesão pneumocócica às células das vias aéreas. O PAFR epitelial nasal foi avaliado em controles sem vaporização e em adultos antes e após 5 minutos de vaporização. Determinamos o efeito do vapor na adesão pneumocócica dependente de PAFR induzida por estresse oxidativo às células epiteliais das vias aéreas in vitro e na colonização pneumocócica na nasofaringe de camundongo. A análise elementar do vapor foi feita por espectrometria de massa, e o potencial oxidativo do vapor avaliado pela depleção antioxidante in vitro. Não houve diferença na expressão basal de PAFR epitelial nasal entre vapers (n = 11) e controles (n = 6). Vaping aumentou a expressão nasal de PAFR. O vapor do cigarro eletrônico contendo nicotina e sem nicotina aumentou a adesão pneumocócica às células das vias aéreas in vitro. A adesão estimulada por vapor in vitro foi atenuada pelo bloqueador PAFR CV3988. O vapor do cigarro eletrônico contendo nicotina aumentou a expressão do PAFR nasal do camundongo e a colonização pneumocócica nasofaríngea. O vapor continha metais redox-ativos, tinha considerável atividade oxidativa e a adesão foi atenuada pelo antioxidante N-acetil cisteína. Este estudo sugere que o vapor do

Parecer USP - OS 01/2021 - GGTAB (COVID19) (1553355) SEI 25351.911221/2019-74 / pg. 2042

cigarro eletrônico tem o potencial de aumentar a suscetibilidade à infecção pneumocócica[100].

O uso de (e) cigarros eletrônicos está crescendo rapidamente, com 20% dos americanos com idades entre 25 e 44 anos agora usando esses dispositivos de distribuição de drogas. Os usuários de cigarros eletrônicos expõem suas vias aéreas, células de defesa do hospedeiro e bactérias colonizadoras ao vapor do cigarro eletrônico (EV). Aqui, relatamos que a exposição de células epiteliais humanas na interface ar-líquido para EV fresco (vaporizado de um dispositivo de cigarro eletrônico) resultou em morte celular dependente da dose. Após a exposição ao EV, células de a defesa do hospedeiro - células epiteliais, macrófagos alveolares e neutrófilos - reduziu a atividade antimicrobiana contra Staphylococcus aureus (SA). A inalação de EV em camundongos por 1 h ao dia por 4 semanas levou a alterações nos marcadores inflamatórios nas vias aéreas e à elevação de um reagente de fase aguda no soro. Após a exposição ao extrato de vapor de cigarro eletrônico (EVE), o colonizador das vias aéreas SA aumentou a formação de biofilme, aderência e invasão de células epiteliais, resistência ao peptídeo antimicrobiano humano LL-37 e regulação positiva dos genes de virulência. EVE expostos SA foram mais virulentos em um modelo de camundongo de pneumonia. Esses dados sugerem que os cigarros eletrônicos podem ser tóxicos para as células das vias aéreas, suprimir as defesas do hospedeiro e promover a inflamação ao longo do tempo, ao mesmo tempo que promove a virulência de bactérias colonizadoras. Mensagem chave[101]:

- A exposição aguda ao vapor do cigarro eletrônico (EV) é citotóxica para as células das vias aéreas in vitro;
- A exposição aguda ao EV diminui a função antimicrobiana de macrófagos e neutrófilos;
- A inalação de EV altera as citocinas imunomoduladoras nas vias aéreas de camundongos;
- A inalação de EV leva ao aumento dos marcadores de inflamação no LBA e no soro;
- Staphylococcus aureus tornam-se mais virulentos quando expostos a EV.

Parecer USP - OS 01/2021 - GGTAB (COVID19) (1553355) SEI 25351.911221/2019-74 / pg. 2043

O estresse oxidativo e a resposta inflamatória são os principais eventos na patogênese das doenças crônicas das vias aéreas. O consumo de cigarros eletrônicos (e-cigs) com uma variedade de E-líquidos / e-sucos está aumentando de forma alarmante, sem os potenciais efeitos prejudiciais à saúde não percebidos. Nossa hipótese é que os sistemas eletrônicos de liberação de nicotina (ENDS) / e-cigs apresentam preocupações com a saúde devido à toxicidade oxidativa e à resposta inflamatória nas células pulmonares expostas aos seus aerossóis. Os aerossóis produzidos pela vaporização dos E-líquidos ENDS exibem reatividade oxidante, sugerindo que oxidantes ou espécies reativas de oxigênio (OX / ROS) podem ser inalados diretamente para o pulmão durante uma sessão de “vaporização”. Esses OX / ROS são gerados por meio da ativação do elemento de aquecimento, que é afetado pelo status do elemento de aquecimento (novo versus usado) e ocorre durante o processo de vaporização do E-líquidos. Os E-líquidos não evaporados eram oxidantes de uma maneira dependente dos aditivos de sabor, enquanto os sabores contendo sabores doces ou de frutas eram oxidantes mais fortes do que os sabores de tabaco. À luz do OX / ROS gerado nos E-líquidos e aerossóis do ENDS, os efeitos dos aerossóis do ENDS nos tecidos e células do pulmão foram medidos. A exposição de células epiteliais das vias aéreas humanas (H292) em uma interface ar-líquido aos aerossóis ENDS de um dispositivo popular resultou no aumento da secreção de citocinas inflamatórias, como IL-6 e IL-8. Além disso, os fibroblastos de pulmão humano exibiram estresse e alteração morfológica em resposta ao tratamento com ENDS / E-líquidos. Essas células também secretam IL-8 aumentada em resposta a um E-líquidos com sabor de canela e são suscetíveis à perda de viabilidade celular por E-líquidos ENDS. Finalmente, a exposição de camundongos C57BL / 6J do tipo selvagem a aerossóis produzidos a partir de um popular e-cig aumenta as citocinas pró-inflamatórias e diminui os níveis de glutationa pulmonar, que são críticos para manter o equilíbrio redox celular. Assim, a exposição a aerossóis / sucos e-cig incorre em respostas oxidativas e inflamatórias mensuráveis nas células e tecidos pulmonares que podem levar a consequências não percebidas para a saúde[102].

Os cigarros eletrônicos (E-cigs) tiveram um aumento acentuado em popularidade nos últimos cinco anos devido a muitos fatores, incluindo marketing agressivo,

Parecer USP - OS 01/2021 - GGTAB (COVID19) (1553355) SEI 25351.911221/2019-74 / pg. 2044

aumento das restrições aos cigarros convencionais e uma percepção de que os E-cigs são alternativas saudáveis aos cigarros. Apesar dessa percepção, os estudos sobre os efeitos na saúde em humanos são extremamente limitados e não foram gerados modelos animais in vivo. Atualmente, determinamos que o vapor de E-cig contém 7x1011 radicais livres por inalação. Para determinar se a exposição ao E-cig impacta as respostas pulmonares em camundongos, desenvolvemos uma câmara de inalação para a exposição ao E-cig. Os camundongos que foram expostos ao vapor de E-cig continham concentrações de cotinina sérica que são comparáveis aos usuários de E-cig humano. A exposição ao E-cig por 2 semanas produziu um aumento significativo no estresse oxidativo e inflamação moderada mediada por macrófagos. Uma vez que os pacientes com DPOC são suscetíveis a infecções bacterianas e virais, testamos os efeitos dos E-cigs na resposta imunológica. Os camundongos que foram expostos ao vapor de E-cig mostraram depuração bacteriana pulmonar significativamente prejudicada, em comparação com os camundongos expostos ao ar, após uma infecção intranasal com pneumonia por Streptococcus. Esta eliminação bacteriana defeituosa foi parcialmente devido à fagocitose reduzida por macrófagos alveolares de camundongos expostos ao E-cig. Em resposta à infecção pelo vírus Influenza A, os camundongos expostos ao E-cig exibiram títulos virais pulmonares aumentados e doença induzida por vírus e mortalidade aumentadas. Em resumo, este estudo relata um modelo murino de exposição ao E-cig e demonstra que a exposição ao E-cig provoca defesas antimicrobianas pulmonares prejudicadas. Portanto, a exposição ao E-cig como alternativa ao tabagismo deve ser rigorosamente testada em usuários quanto aos seus efeitos na resposta imunológica e suscetibilidade a infecções bacterianas e virais[103].

O uso de cigarros eletrônicos (e-cigarros) está aumentando rapidamente nos Estados Unidos, especialmente entre os jovens, uma vez que os e-cigarros têm sido percebidos como uma alternativa mais segura aos cigarros de tabaco convencionais. No entanto, as evidências científicas sobre os efeitos dos cigarros eletrônicos sobre os pulmões na saúde humana são extremamente limitadas. O principal objetivo do nosso estudo atual é determinar se o uso do cigarro eletrônico altera as funções epiteliais das vias aéreas em indivíduos jovens, como resposta inflamatória e defesa imune inata contra infecção viral

Parecer USP - OS 01/2021 - GGTAB (COVID19) (1553355) SEI 25351.911221/2019-74 / pg. 2045

respiratória (ou seja, rinovírus humano, HRV). Metodologia / Principais resultados: Examinamos os efeitos do cigarro eletrônico líquido (e-líquido) na produção de citocinas pró-inflamatórias (por exemplo, IL-6), infecção por HRV e moléculas de defesa do hospedeiro (por exemplo, palato curto, pulmão e epitélio nasal clone 1, SPLUNC1) em células epiteliais primárias das vias aéreas humanas de jovens não fumantes saudáveis. Além disso, examinamos o papel de SPLUNC1 na defesa pulmonar contra a infecção por HRV usando um modelo de camundongo nocaute de SPLUNC1. Descobrimos que o E-líquidos sem nicotina promoveu a produção de IL-6 e infecção por HRV. A adição de nicotina ao E-líquidos amplificou ainda mais os efeitos do E-líquidos sem nicotina. Além disso, a deficiência de SPLUNC1 em camundongos aumentou significativamente as cargas pulmonares de HRV. O E-líquidos inibiu a expressão de SPLUNC1 em células epiteliais primárias das vias aéreas humanas. Essas descobertas sugerem fortemente os efeitos deletérios à saúde dos cigarros eletrônicos nas vias aéreas dos jovens. Nossos dados guiarão estudos futuros para avaliar o impacto dos cigarros eletrônicos na saúde pulmonar em populações humanas e ajudar a informar o público sobre os riscos potenciais dos cigarros eletrônicos à saúde[104].

SÍNTESE DA EVIDÊNCIA

Questão 1

Há evidências de que o uso de dispositivos eletrônicos para fumar (DEF), tanto do tipo cigarro eletrônico com refis líquidos, quanto do tipo "heat not burn", aumente a morbi/mortalidade de pacientes contaminados pelo Sars-Cov-2?

Há evidência indireta[2-17] associando os DEFs e aumento na gravidade (morbi/mortalidade) dos pacientes com quadro de COVID-19. Essa evidência é originada em 5 conceitos principais, sendo a sua qualidade baixa:

Parecer USP - OS 01/2021 - GGTAB (COVID19) (1553355) SEI 25351.911221/2019-74 / pg. 2046

1.1. A extrapolação para DEFs da associação já definida entre cigarro combustível (ação da nicotina) e maior gravidade dos pacientes com quadro de COVID 19;

1.2. A produção de lesão pulmonar induzida por DEFs (EVALI) mediada por inflamação e com apresentação clínica semelhantes às encontradas na COVID-19;

1.3. O uso dual (cigarro combustível e DEFs) frequente aumentando o risco de gravidade na COVID-19 presente nas comorbidades, sobretudo cardiovasculares e respiratórias, associadas ou produzidas por esse uso;

1.4. As alterações no microbioma da via respiratória pelo uso de produtos do tabaco, incluindo DEFs podem favorecer infecções secundárias em pacientes com quadro de COVID-19;

1.5. A ação imunossupressora, desreguladora imunológica, indutora de perda de barreira e citotóxica no epitélio brônquico e de aumento na expressão de ACE2, produzida pelo aerossol dos DEFs, aumentando a gravidade da infecção.

Questão 2

Há estudos que correlacionem o uso de DEF a uma maior probabilidade de contágio pelo Sars-Cov-2? moderada

Há evidência direta e indireta[18-42] associando os DEFs a aumento no contágio por SARS-Cov-2. Essa evidência é originada em 7 conceitos principais, sendo a sua qualidade moderada:

2.1. A extrapolação para DEFs da associação já definida entre cigarro combustível e maior contágio da população tabagista pelo SARS-Cov-2, com sobreposição inclusive do uso dual;

Parecer USP - OS 01/2021 - GGTAB (COVID19) (1553355) SEI 25351.911221/2019-74 / pg. 2047

2.2. Aumento do contágio em decorrência do hábito direto do uso pessoal e do compartilhamento entre usuários de DEFs;

2.3. A ação imunossupressora e modificadora da expressão do ACE2 produzida pelos DEFs, favorecendo a infecção por aumento da vulnerabilidade;

2.4. A produção de lesão pulmonar induzida por DEFs (EVALI) com apresentação clínica semelhantes às encontradas na COVID-19, indutora de hospitalização;

2.5. Aumento do contágio por COVID-19 de usuários de DEFs definido por estudos transversais;

2.6. A existência da epidemia do uso de DEFs em concomitância à epidemia de COVID-19, com elevada hospitalização de jovens dentro da faixa de usuários de DEFs;

2.7. Recomendação de agências reguladoras de saúde para que durante a COVID-19 a população evite o tabagismo e o uso de DEFs.

Questão 3

Há evidências que correlacionem o uso de DEF a uma maior probabilidade de contágio e aumento da morbi/mortalidade por outras doenças infecciosas transmissíveis?

Há evidência direta e indireta[43-104] associando os DEFs a aumento no contágio e de morbi/mortalidade por outras doenças infecciosas transmissíveis. Essa evidência é originada em 6 conceitos principais, sendo a sua qualidade moderada:

3.1. Usuários de DEFs podem ter aumento de infecções do trato respiratório, como aquela causada pelo vírus Influenza, com piora do quadro clínico por comprometimento do sistema imunológico inato dos pacientes;

Parecer USP - OS 01/2021 - GGTAB (COVID19) (1553355) SEI 25351.911221/2019-74 / pg. 2048

3.2. A ocorrência de lesões pulmonares induzidas por DEFs, como o EVALI, podem favorecer a ocorrência de infecções primárias ou secundárias bacterianas e/ou secundariamente por fungos;

3.3. Agentes etiológicos, principalmente bacterianos, podem produzir processos infecciosos de via respiratória e/ou gastrointestinais, favorecidos pelo uso de DEFs;

3.4. Os DEFs estão sujeitos à extrapolação a partir da associação entre o tabagismo (cigarro combustível e nicotina) e o aumento de taxa e da gravidade de infecções respiratórias, sobretudo em vias aéreas superiores;

3.5. Outras infecções virais, como por Papillomavirus humano oral, podem estar associadas ao uso de DEFs;

3.6. A inalação de aerossóis por meio de DEFs com substâncias como o tetrahidrocanabinol, canabidiol, e líquidos com sabor tem efeito tóxico, oxidativo, inflamatório e imunossupressor celular sistêmica.

REFERÊNCIAS

1. GRADEpro GDT: GRADEpro Guideline Development Tool [Software]. McMaster University, 2020 (developed by Evidence Prime, Inc.). Available from gradepro.org.

2. Marques P, Piqueras L, Sanz MJ. An updated overview of e-cigarette impact on human health. Respir Res. 2021 May 18;22(1):151. doi: 10.1186/s12931-021-01737-5. PMID: 34006276; PMCID: PMC8129966.

3. Chattopadhyay S, Malayil L, Mongodin EF, Sapkota AR. A roadmap from unknowns to knowns: Advancing our understanding of the microbiomes of commercially available tobacco products. Appl Microbiol Biotechnol. 2021

Parecer USP - OS 01/2021 - GGTAB (COVID19) (1553355) SEI 25351.911221/2019-74 / pg. 2049

Apr;105(7):2633-2645. doi: 10.1007/s00253-021-11183-4. Epub 2021 Mar 11. PMID: 33704513; PMCID: PMC7948171.

4. Cabrera César E, Pallarés Sanmartín A. Lung Lesions Associated with the Use of Electronic Cigarettes: It's Not All COVID-19. Arch Bronconeumol. 2021 Apr; 57 Suppl 2:11-12. English, Spanish. doi: 10.1016/j.arbres.2021.02.008. Epub 2021 Mar 5. PMID: 33771386; PMCID: PMC7933781.

5. McAlinden KD, Lu W, Ferdowsi PV, Myers S, Markos J, Larby J, et al. Electronic Cigarette Aerosol Is Cytotoxic and Increases ACE2 Expression on Human Airway Epithelial Cells: Implications for SARS-CoV-2 (COVID-19). J Clin Med. 2021 Mar 3;10(5):1028. doi: 10.3390/jcm10051028. PMID: 33802256; PMCID: PMC7958963.

6. Yang Y, Lindblom EN, Salloum RG, Ward KD. Perceived health risks associated with the use of tobacco and nicotine products during the COVID-19 pandemic. Tob Induc Dis. 2021 Jun 9; 19:46. doi: 10.18332/tid/136040. PMID: 34163314; PMCID: PMC8191569.

7. Sivaraman V, Parker D, Zhang R, Jones MM, Onyenwoke RU. Vaping Exacerbates Coronavirus-Related Pulmonary Infection in a Murine Model. Front Physiol. 2021 May 10; 12:634839. doi: 10.3389/fphys.2021.634839. PMID: 34040540; PMCID: PMC8143436.

8. Samet JM. Tobacco Products and the Risks of SARS-CoV-2 Infection and COVID-19. Nicotine Tob Res. 2020 Dec 15;22(12 Suppl 2): S93-S95. doi: 10.1093/ntr/ntaa187. PMID: 33320258; PMCID: PMC7953960.

9. Münzel T, Hahad O, Kuntic M, Keaney JF, Deanfield JE, Daiber A. Effects of tobacco cigarettes, e-cigarettes, and waterpipe smoking on endothelial function and clinical outcomes. Eur Heart J. 2020 Nov 1;41(41):4057-4070. doi: 10.1093/eurheartj/ehaa460. PMID: 32585699; PMCID: PMC7454514.

10. Kazachkov M, Pirzada M. Diagnosis of EVALI in the COVID-19 era. Lancet Respir Med. 2020 Dec;8(12):1169-1170. doi: 10.1016/S2213-2600(20)30450-1. Epub 2020 Oct 6. PMID: 33035467; PMCID: PMC7538133.

11. Kashyap VK, Dhasmana A, Massey A, Kotnala S, Zafar N, Jaggi M, et al. Smoking and COVID-19: Adding Fuel to the flame. Int J Mol Sci. 2020 Sep 9;21(18):6581. doi: 10.3390/ijms21186581. PMID: 32916821; PMCID: PMC7555793.

12. Rice SJ, Hyland V, Behera M, Ramalingam SS, Bunn P, Belani CP. Guidance on the Clinical Management of Electronic Cigarette or Vaping-Associated Lung Injury. J Thorac Oncol. 2020 Nov;15(11):1727-1737. doi: 10.1016/j.jtho.2020.08.012. Epub 2020 Aug 29. PMID: 32866653; PMCID: PMC7455516.

13. Lee AC, Chakladar J, Li WT, Chen C, Chang EY, Wang-Rodriguez J, et al. Tobacco, but Not Nicotine and Flavor-Less Electronic Cigarettes, Induces ACE2 and Immune Dysregulation. Int J Mol Sci. 2020 Jul 31;21(15):5513. doi: 10.3390/ijms21155513. PMID: 32752138; PMCID: PMC7432384.

14. Callahan SJ, Harris D, Collingridge DS, Guidry DW, Dean NC, Lanspa MJ, et al. Diagnosing EVALI in the Time of COVID-19. Chest. 2020 Nov;158(5):2034-2037. doi: 10.1016/j.chest.2020.06.029. Epub 2020 Jun 26. PMID: 32599069; PMCID: PMC7319621.

15. Darmawan DO, Gwal K, Goudy BD, Jhawar S, Nandalike K. Vaping in today's pandemic: E-cigarette, or vaping, product use-associated lung injury mimicking COVID-19 in teenagers presenting with respiratory distress. SAGE Open Med Case Rep. 2020 Oct 30; 8:2050313X20969590. doi: 10.1177/2050313X20969590. PMID: 33194204; PMCID: PMC7607755.

16. Doukas SG, Kavali L, Menon RS, Izotov BN, Bukhari A. E-cigarette or vaping induced lung injury: A case series and literature review. Toxicol Rep. 2020 Oct 3;

7:1381-1386. doi: 10.1016/j.toxrep.2020.09.010. PMID: 33102141; PMCID: PMC7577885.

17. Kaur G, Lungarella G, Rahman I. SARS-CoV-2 COVID-19 susceptibility and lung inflammatory storm by smoking and vaping. J Inflamm (Lond). 2020 Jun 10; 17:21. doi: 10.1186/s12950-020-00250-8. PMID: 32528233; PMCID: PMC7284674.

18. Besaratinia A. COVID-19: a pandemic converged with global tobacco epidemic and widespread vaping - state of the evidence. Carcinogenesis 2021 Jul 5: bgab061. doi: 10.1093/carcin/bgab061. Epub ahead of print. PMID: 34223886.

19. Cruz-Vidal DA, Mull ES, Taveras J, Shell R, Hunt GW, Fowler B, et al. EVALI versus MIS-C, one more overlapping diagnosis to consider. Pediatr Pulmonol 2021 Jul 5. doi: 10.1002/ppul.25558. Epub ahead of print. PMID: 34219413.

20. Naidu V, Zeki AA, Sharma P. Sex differences in the induction of angiotensin converting enzyme 2 (ACE-2) in mouse lungs after e-cigarette vapor exposure and its relevance to COVID-19. J Investig Med. 2021 Jun;69(5):954-961. doi: 10.1136/jim-2020-001768. Epub 2021 Apr 29. PMID: 33926967.

21. Besaratinia A, Tommasi S. The consequential impact of JUUL on youth vaping and the landscape of tobacco products: The state of play in the COVID-19 era. Prev Med Rep. 2021 Apr 20; 22:101374. doi: 10.1016/j.pmedr.2021.101374. PMID: 34168950; PMCID: PMC8207461.

22. Chen DT, Kyriakos CN. Cigarette and E-Cigarettes Dual Users, Exclusive Users and COVID-19: Findings from Four UK Birth Cohort Studies. Int J Environ Res Public Health. 2021 Apr 8;18(8):3935. doi: 10.3390/ijerph18083935. PMID: 33918098; PMCID: PMC8069910.

23. Lallai V, Manca L, Fowler CD. E-cigarette vape and lung ACE2 expression: Implications for coronavirus vulnerability. Environ Toxicol Pharmacol. 2021 Apr

7; 86:103656. doi: 10.1016/j.etap.2021.103656. Epub ahead of print. PMID: 33838329; PMCID: PMC8025581.

24. White AM, Li D, Snell LM, O'Connor R, Hoetger C, Croft D, et al. Perceptions of tobacco product-specific COVID-19 risk and changes in tobacco use behaviors among smokers, e-cigarette users, and dual users. Nicotine Tob Res. 2021 Mar 30: ntab053. doi: 10.1093/ntr/ntab053. Epub ahead of print. PMID: 33782707; PMCID: PMC8083727.

25. Pitlick MM, Lang DK, Meehan AM, McCoy CP. EVALI: A Mimicker of COVID-19. Mayo Clin Proc Innov Qual Outcomes. 2021 Jun;5(3):682-687. doi: 10.1016/j.mayocpiqo.2021.03.002. Epub 2021 Mar 29. PMID: 33817560; PMCID: PMC8006188.

26. Rebollar Álvarez A, Nuez Vicente C, Lozano Polo A, Pérez Ríos M, Pola Ferrández E, Furió Martínez AM, et al. Consumo de tabaco en España durante el estado de alarma por COVID-19: resultados de una evaluación a través de redes sociales [Tobacco use in Spain during COVID-19 lockdown: an evaluation through social media.]. Rev Esp Salud Publica. 2021 Mar 16;95: e202103049. Spanish. PMID: 33724261.

27. Kale D, Herbec A, Perski O, Jackson SE, Brown J, Shahab L. Associations between vaping and Covid-19: Cross-sectional findings from the HEBECO study. Drug Alcohol Depend. 2021 Apr 1; 221:108590. doi: 10.1016/j.drugalcdep.2021.108590. Epub 2021 Feb 13. PMID: 33631546; PMCID: PMC7881695.

28. Yingst JM, Krebs NM, Bordner CR, Hobkirk AL, Allen SI, Foulds J. Tobacco Use Changes and Perceived Health Risks among Current Tobacco Users during the COVID-19 Pandemic. Int J Environ Res Public Health. 2021 Feb 12;18(4):1795. doi: 10.3390/ijerph18041795. PMID: 33673207; PMCID: PMC7917755.

29. Masso-Silva JA, Moshensky A, Shin J, Olay J, Nilaad S, Advani I, et al. Chronic E-Cigarette Aerosol Inhalation Alters the Immune State of the Lungs and Increases ACE2 Expression, Raising Concern for Altered Response and Susceptibility to SARS-CoV-2. Front Physiol. 2021 May 31; 12:649604. doi: 10.3389/fphys.2021.649604. PMID: 34122126; PMCID: PMC8194307.

30. Jose T, Croghan IT, Hays JT, Schroeder DR, Warner DO. Electronic Cigarette Use Is Not Associated with COVID-19 Diagnosis. J Prim Care Community Health 2021 Jan-Dec; 12:21501327211024391. doi: 10.1177/21501327211024391. PMID: 34109870; PMCID: PMC8202250.

31. Schiliro M, Vogel ER, Paolini L, Pabelick CM. Cigarette Smoke Exposure, Pediatric Lung Disease, and COVID-19. Front Physiol. 2021 Apr 27; 12:652198. doi: 10.3389/fphys.2021.652198. PMID: 33986692; PMCID: PMC8110920.

32. Hassoun A, Brady K, Arefi R, Trifonova I, Tsirilakis K. Vaping-Associated Lung Injury During COVID-19 Multisystem Inflammatory Syndrome Outbreak. J Emerg Med. 2021 Apr;60(4):524-530. doi: 10.1016/j.jemermed.2020.12.005. Epub 2020 Dec 11. PMID: 33483200; PMCID: PMC7732222.

33. Li D, Croft DP, Ossip DJ, Xie Z. The association between statewide vaping prevalence and COVID-19. Prev Med Rep. 2020 Dec; 20:101254. doi: 10.1016/j.pmedr.2020.101254. PMID: 33257909; PMCID: PMC7687362.

34. Tattan-Birch H, Perski O, Jackson S, Shahab L, West R, Brown J. COVID-19, smoking, vaping, and quitting: a representative population survey in England. Addiction. 2021 May;116(5):1186-1195. doi: 10.1111/add.15251. Epub 2020 Sep 28. PMID: 32918300.

35. The Lancet Respiratory Medicine. The EVALI outbreak and vaping in the COVID-19 era. Lancet Respir Med. 2020 Sep;8(9):831. doi: 10.1016/S2213-2600(20)30360-X. Epub 2020 Aug 14. PMID: 32805203; PMCID: PMC7428296.

36. Gaiha SM, Cheng J, Halpern-Felsher B. Association Between Youth Smoking, Electronic Cigarette Use, and COVID-19. J Adolesc Health. 2020 Oct;67(4):519-523. doi: 10.1016/j.jadohealth.2020.07.002. Epub 2020 Aug 11. PMID: 32798097; PMCID: PMC7417895.

37. McAlinden KD, Eapen MS, Lu W, Sharma P, Sohal SS. The rise of electronic nicotine delivery systems and the emergence of electronic-cigarette-driven disease. Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol. 2020 Oct 1;319(4): L585-L595. doi: 10.1152/ajplung.00160.2020. Epub 2020 Jul 29. PMID: 32726146.

38. Armatas C, Heinzerling A, Wilken JA. Notes from the Field: E-cigarette, or Vaping, Product Use-Associated Lung Injury Cases During the COVID-19 Response - California, 2020. MMWR Morb Mortal Wkly Rep. 2020 Jun 26;69(25):801-802. doi: 10.15585/mmwr.mm6925a5. PMID: 32584801; PMCID: PMC7316321.

39. Archie SR, Cucullo L. Cerebrovascular and Neurological Dysfunction under the Threat of COVID-19: Is There a Comorbid Role for Smoking and Vaping? Int J Mol Sci. 2020 May 30;21(11):3916. doi: 10.3390/ijms21113916. PMID: 32486196.

40. Wang Q, Sundar I, Li D, Lucas J, Muthumalage T, McDonough S, Rahman I. E-cigarette-Induced Pulmonary Inflammation and Dysregulated Repair are Mediated by nAChR α7 Receptor: Role of nAChR α7 in ACE2 Covid-19 receptor regulation. Res Sq [Preprint]. 2020 May 18:rs.2.23829. doi: 10.21203/rs.2.23829/v2. Update in: Respir Res. 2020 Jun 18;21(1):154. PMID: 32702718; PMCID: PMC7336696.

41. Li D, Croft DP, Ossip DJ, Xie Z. Are Vapers More Susceptible to COVID-19 Infection? medRxiv [Preprint]. 2020 May 9:2020.05.05.20092379. doi: 10.1101/2020.05.05.20092379. PMID: 32511560; PMCID: PMC7274241.

42. Ahmed N, Maqsood A, Abduljabbar T, Vohra F. Tobacco Smoking a Potential Risk Factor in Transmission of COVID-19 Infection. Pak J Med Sci. 2020

Parecer USP - OS 01/2021 - GGTAB (COVID19) (1553355) SEI 25351.911221/2019-74 / pg. 2055

May;36(COVID19-S4): S104-S107. doi: 10.12669/pjms.36. COVID19-S4.2739. PMID: 32582324; PMCID: PMC7306971.

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

44. Jasper AE, Sapey E, Thickett D, Scott A. Understanding potential mechanisms of harm: the drivers of electronic cigarette-induced changes in alveolar macrophages, neutrophils and lung epithelial cells. Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol. 2021 May 19. doi: 10.1152/ajplung.00081.2021. Epub ahead of print. PMID: 34009037.

45. Kligerman SJ, Kay FU, Raptis CA, Henry TS, Sechrist JW, Walker CM, et al. CT Findings and Patterns of E-Cigarette or Vaping Product Use-Associated Lung Injury: A Multicenter Cohort of 160 Cases. Chest. 2021 May 3: S0012-3692(21)00862-X. doi: 10.1016/j.chest.2021.04.054. Epub ahead of print. PMID: 33957099.

46. Kalininskiy A, Kittel J, Nacca NE, Misra RS, Croft DP, McGraw MD. E-cigarette exposures, respiratory tract infections, and impaired innate immunity: a narrative review. Pediatr Med. 2021 Feb; 4:5. doi: 10.21037/pm-20-97. Epub 2021 Feb 28. PMID: 34095814; PMCID: PMC8177080.

47. Sangani R, Rojas E, Forte M, Zulfikar R, Prince N, Tasoglou A, et al. Electronic Cigarettes and Vaping-Associated Lung Injury (EVALI): A Rural Appalachian Experience. Hosp Pract (1995). 2021 Apr;49(2):79-87. doi: 10.1080/21548331.2020.1843282. Epub 2021 Jan 21. PMID: 33136442.

48. Chen L, Arens R, Chidambaram AG, Capponi S, Alshawa L, Claeys TA, et al. Vaping Associated Pulmonary Nontuberculous Mycobacteria. Lung. 2021 Feb;199(1):21-27. doi: 10.1007/s00408-020-00414-6. Epub 2021 Jan 9. PMID: 33423072; PMCID: PMC8023407.

49. 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.

50. Chopyk J, Bojanowski CM, Shin J, Moshensky A, Fuentes AL, Bonde SS, et al. Compositional Differences in the Oral Microbiome of E-cigarette Users. Front Microbiol. 2021 May 31; 12:599664. doi: 10.3389/fmicb.2021.599664. PMID: 34135868; PMCID: PMC8200533.

51. Brar E, Saxena A, Dukler C, Xu F, Saxena D, Cheema Brar P, et al. Vaping, SARS-CoV-2, and Multisystem Inflammatory Syndrome: A Perfect Storm. Front Pediatr. 2021 May 12; 9:647925. doi: 10.3389/fped.2021.647925. PMID: 34055688; PMCID: PMC8149601.

52. Matos MJR, Rosa MEE, Brito VM, Amaral LTW, Beraldo GL, Fonseca EKUN, et al. Differential diagnoses of acute ground-glass opacity in chest computed tomography: pictorial essay. Einstein (Sao Paulo). 2021 Mar 15;19: eRW5772. doi: 10.31744/einstein_journal/2021RW5772. PMID: 33729289; PMCID: PMC7935089.

53. Rebuli ME, Glista-Baker E, Hoffman JR, Duffney PF, Robinette C, Speen AM, et al. Electronic-Cigarette Use Alters Nasal Mucosal Immune Response to Live-attenuated Influenza Virus. A Clinical Trial. Am J Respir Cell Mol Biol. 2021 Jan;64(1):126-137. doi: 10.1165/rcmb.2020-0164OC. PMID: 33095645; PMCID: PMC7781000.

54. 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.

Parecer USP - OS 01/2021 - GGTAB (COVID19) (1553355) SEI 25351.911221/2019-74 / pg. 2057

55. Vilanilam GK, Purushothaman R, Baskaran NP, Vohra I, Raghavan S, Bean B, et al. Imaging in Vaping-associated Lung Injury: Beyond the Haze. J Addict Med. 2021 May-Jun 01;15(3):258-260. doi: 10.1097/ADM.0000000000000754. PMID: 33021553.

56. 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.

57. Sanou AZ, Ziadeh C, Stahlman S, Clausen SS. Acute Respiratory Infections Among Active Component Service Members Who Use Combustible Tobacco Products and/or E-cigarette/Vaping Products, U.S. Armed Forces, 2018-2019. MSMR. 2020 Nov;27(11):2-7. PMID: 33237791.

58. Mull ES, Shell R, Adler B, Holtzlander M. Bronchiectasis associated with electronic cigarette use: A case series. Pediatr Pulmonol. 2020 Dec;55(12):3443-3449. doi: 10.1002/ppul.25062. Epub 2020 Oct 21. PMID: 32902877.

59. 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.

60. Kleinman MT, Arechavala RJ, Herman D, Shi J, Hasen I, Ting A, et al. E-cigarette or Vaping Product Use-Associated Lung Injury Produced in an Animal Model From Electronic Cigarette Vapor Exposure Without Tetrahydrocannabinol or Vitamin E Oil. J Am Heart Assoc. 2020 Sep 15;9(18):e017368. doi: 10.1161/JAHA.120.017368. Epub 2020 Sep 8. PMID: 32896206; PMCID: PMC7726988.

61. 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.

62. 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.

63. Rouabhia M, Semlali A. Electronic cigarette vapor increases Streptococcus mutans growth, adhesion, biofilm formation, and expression of the biofilm-associated genes. Oral Dis. 2021 Apr;27(3):639-647. doi: 10.1111/odi.13564. Epub 2020 Aug 18. PMID: 32683796.

64. Reagan-Steiner S, Gary J, Matkovic E, Ritter JM, Shieh WJ, Martines RB, et al. Pathological findings in suspected cases of e-cigarette, or vaping, product use-associated lung injury (EVALI): a case series. Lancet Respir Med. 2020 Dec;8(12):1219-1232. doi: 10.1016/S2213-2600(20)30321-0. Epub 2020 Aug 4. PMID: 32763198.

65. 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. 2021 Jan;159(1):426-431. doi: 10.1016/j.chest.2020.07.068. Epub 2020 Aug 3. PMID: 32758560.

66. Panse PM, Feller FF, Butt YM, Smith ML, Larsen BT, Tazelaar HD, et al. Pulmonary Injury Resulting from Vaping or e-Cigarette Use: Imaging Appearances at Presentation and Follow-up. Radiol Cardiothorac Imaging. 2020 Aug 27;2(4): e200081. doi: 10.1148/ryct.2020200081. PMID: 33778606; PMCID: PMC7977764.

Parecer USP - OS 01/2021 - GGTAB (COVID19) (1553355) SEI 25351.911221/2019-74 / pg. 2059

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

68. Wang Q, Sundar IK, Li D, Lucas JH, Muthumalage T, McDonough SR, et al. E-cigarette-induced pulmonary inflammation and dysregulated repair are mediated by nAChR α7 receptor: role of nAChR α7 in SARS-CoV-2 Covid-19 ACE2 receptor regulation. Respir Res. 2020 Jun 18;21(1):154. doi: 10.1186/s12931-020-01396-y. PMID: 32552811; PMCID: PMC7301079.

69. Miyashita L, Foley G. E-cigarettes, and respiratory health: the latest evidence. J Physiol. 2020 Nov;598(22):5027-5038. doi: 10.1113/JP279526. Epub 2020 Jun 18. PMID: 32495367.

70. Muthumalage T, Lucas JH, Wang Q, Lamb T, McGraw MD, Rahman I. Pulmonary toxicity and inflammatory response of e-cigarettes containing medium-chain triglyceride oil and vitamin E acetate: Implications in the pathogenesis of EVALI but independent of SARS-COV-2 COVID-19 related proteins. bioRxiv [Preprint]. 2020 Jun 15:2020.06.14.151381. doi: 10.1101/2020.06.14.151381. Update in: Toxics. 2020 Jun 28;8(3): PMID: 32587960; PMCID: PMC7310615.

71. Hong YR, Mainous AG 3rd. Electronic Cigarette Use and Oral Human Papillomavirus Infection Among US Adult Population: Analysis of 2013-2016 NHANES. J Gen Intern Med. 2021 May;36(5):1454-1456. doi: 10.1007/s11606-020-05874-3. Epub 2020 Jun 8. PMID: 32514893; PMCID: PMC8131464.

72. MacMurdo M, Lin C, Saeedan MB, Doxtader EE, Mukhopadhyay S, Arrossi V, et al. e-Cigarette or Vaping Product Use-Associated Lung Injury: Clinical, Radiologic, and Pathologic Findings of 15 Cases. Chest. 2020 Jun;157(6):e181-e187. doi: 10.1016/j.chest.2020.01.030. PMID: 32505323.

73. Heinzerling A, Armatas C, Karmarkar E, Attfield K, Guo W, Wang Y, et al. Severe Lung Injury Associated With Use of e-Cigarette, or Vaping, Products-California, 2019. JAMA Intern Med. 2020 Jun 1;180(6):861-869. doi: 10.1001/jamainternmed.2020.0664. PMID: 32142111; PMCID: PMC7060503.

74. 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.

75. 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; PMCID: PMC7278963.

76. Zou RH, Tiberio PJ, Triantafyllou GA, Lamberty PE, Lynch MJ, Kreit JW, et al. Clinical Characterization of E-Cigarette, or Vaping, Product Use-associated Lung Injury in 36 Patients in Pittsburgh, Pennsylvania. Am J Respir Crit Care Med. 2020 May 15;201(10):1303-1306. doi: 10.1164/rccm.202001-0079LE. PMID: 32023422; PMCID: PMC7233355.

77. Silverman AL, Siddique H, Kumar V, Le TH, Ng J. Vaping induced pneumonitis: a small community hospital's case series and analysis. BMC Pulm Med. 2020 May 4;20(1):118. doi: 10.1186/s12890-020-1158-2. PMID: 32366239; PMCID: PMC7197363.

78. Werner AK, Koumans EH, Chatham-Stephens K, Salvatore PP, Armatas C, Byers P, et al. Hospitalizations and Deaths Associated with EVALI. N Engl J Med. 2020 Apr 23;382(17):1589-1598. doi: 10.1056/NEJMoa1915314. PMID: 32320569.

79. Tzortzi A, Kapetanstrataki M, Evangelopoulou V, Beghrakis P. A Systematic Literature Review of E-Cigarette-Related Illness and Injury: Not Just for the

Parecer USP - OS 01/2021 - GGTAB (COVID19) (1553355) SEI 25351.911221/2019-74 / pg. 2061

Respirologist. Int J Environ Res Public Health. 2020 Mar 27;17(7):2248. doi: 10.3390/ijerph17072248. PMID: 32230711; PMCID: PMC7177608

80. Cherian SV, Kumar A, Estrada-Y-Martin RM. E-Cigarette or Vaping Product Associated Lung Injury: A Review. Am J Med. 2020 Jun;133(6):657-663. doi: 10.1016/j.amjmed.2020.02.004. Epub 2020 Mar 13. PMID: 32179055.

81. Herr C, Tsitouras K, Niederstraßer J, Backes C, Beisswenger C, Dong L, et al. Cigarette smoke and electronic cigarettes differentially activate bronchial epithelial cells. Respir Res. 2020 Mar 12;21(1):67. doi: 10.1186/s12931-020-1317-2. PMID: 32164736; PMCID: PMC7068890.

82. Pushalkar S, Paul B, Li Q, Yang J, Vasconcelos R, Makwana S, et al. Electronic Cigarette Aerosol Modulates the Oral Microbiome and Increases Risk of Infection. iScience. 2020 Mar 27;23(3):100884. doi: 10.1016/j.isci.2020.100884. Epub 2020 Feb 26. PMID: 32105635; PMCID: PMC7113564.

83. Frati G, Carnevale R, Nocella C, Peruzzi M, Marullo AGM, De Falco E, et al. Profiling the Acute Effects of Modified Risk Products: Evidence from the SUR-VAPES (Sapienza University of Rome-Vascular Assessment of Proatherosclerotic Effects of Smoking) Cluster Study. Curr Atheroscler Rep. 2020 Feb 7;22(2):8. doi: 10.1007/s11883-020-0824-4. PMID: 32034541.

84. Kligerman S, Raptis C, Larsen B, Henry TS, Caporale A, Tazelaar H, et al. Radiologic, Pathologic, Clinical, and Physiologic Findings of Electronic Cigarette or Vaping Product Use- associated Lung Injury (EVALI): Evolving Knowledge and Remaining Questions. Radiology. 2020 Mar;294(3):491-505. doi: 10.1148/radiol.2020192585. Epub 2020 Jan 28. PMID: 31990264.

85. Krishnasamy VP, Hallowell BD, Ko JY, Board A, Hartnett KP, Salvatore PP, et al. Update: Characteristics of a Nationwide Outbreak of E-cigarette, or Vaping, Product Use-Associated Lung Injury - United States, August 2019-January 2020.

Parecer USP - OS 01/2021 - GGTAB (COVID19) (1553355) SEI 25351.911221/2019-74 / pg. 2062

MMWR Morb Mortal Wkly Rep. 2020 Jan 24;69(3):90-94. doi: 10.15585/mmwr.mm6903e2. PMID: 31971931; PMCID: PMC7367698.

86. Bagale K, Paudel S, Cagle H, Sigel E, Kulkarni R. Electronic Cigarette (E-Cigarette) Vapor Exposure Alters the Streptococcus pneumoniae Transcriptome in a Nicotine-Dependent Manner without Affecting Pneumococcal Virulence. Appl Environ Microbiol. 2020 Jan 21;86(3): e02125-19. doi: 10.1128/AEM.02125-19. PMID: 31791951; PMCID: PMC6974656.

87. Mikosz CA, Danielson M, Anderson KN, Pollack LA, Currie DW, Njai R, et al. Characteristics of Patients Experiencing Rehospitalization or Death After Hospital Discharge in a Nationwide Outbreak of E-cigarette, or Vaping, Product Use-Associated Lung Injury - United States, 2019. MMWR Morb Mortal Wkly Rep. 2020 Jan 3;68(5152):1183-1188. doi: 10.15585/mmwr.mm685152e1. PMID: 31895917; PMCID: PMC6943964.

88. Quinones Tavarez Z, Li D, Croft DP, Gill SR, Ossip DJ, Rahman I. The Interplay Between Respiratory Microbiota and Innate Immunity in Flavor E-Cigarette Vaping Induced Lung Dysfunction. Front Microbiol. 2020 Dec 16; 11:589501. doi: 10.3389/fmicb.2020.589501. PMID: 33391205; PMCID: PMC7772214.

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

90. Mukhopadhyay S, Mehrad M, Dammert P, Arrossi AV, Sarda R, Brenner DS, et al. Lung Biopsy Findings in Severe Pulmonary Illness Associated With E-Cigarette Use (Vaping). Am J Clin Pathol. 2020 Jan 1;153(1):30-39. doi: 10.1093/ajcp/aqz182. PMID: 31621873

91. Nelson JM, Cuadra GA, Palazzolo DL. A Comparison of Flavorless Electronic Cigarette-Generated Aerosol and Conventional Cigarette Smoke on the Planktonic Growth of Common Oral Commensal Streptococci. Int J Environ Res

Public Health. 2019 Dec 9;16(24):5004. doi: 10.3390/ijerph16245004. PMID: 31835369; PMCID: PMC6949915.

92. Kalininskiy A, Bach CT, Nacca NE, Ginsberg G, Marraffa J, Navarette KA, et al. E-cigarette, or vaping, product use associated lung injury (EVALI): case series and diagnostic approach. Lancet Respir Med. 2019 Dec;7(12):1017-1026. doi: 10.1016/S2213-2600(19)30415-1. Epub 2019 Nov 8. PMID: 31711871.

93. Blagev DP, Harris D, Dunn AC, Guidry DW, Grissom CK, Lanspa MJ. Clinical presentation, treatment, and short-term outcomes of lung injury associated with e-cigarettes or vaping: a prospective observational cohort study. Lancet. 2019 Dec 7;394(10214):2073-2083. doi: 10.1016/S0140-6736(19)32679-0. Epub 2019 Nov 8. PMID: 31711629.

94. Corriden R, Moshensky A, Bojanowski CM, Meier A, Chien J, Nelson RK, et al. E-cigarette use increases susceptibility to bacterial infection by impairment of human neutrophil chemotaxis, phagocytosis, and NET formation. Am J Physiol Cell Physiol. 2020 Jan 1;318(1):C205-C214. doi: 10.1152/ajpcell.00045.2019. Epub 2019 Oct 30. PMID: 31664858; PMCID: PMC698582.

95. Song MA, Reisinger SA, Freudenheim JL, Brasky TM, Mathé EA, McElroy JP, et al. Effects of Electronic Cigarette Constituents on the Human Lung: A Pilot Clinical Trial. Cancer Prev Res (Phila). 2020 Feb;13(2):145-152. doi: 10.1158/1940-6207.CAPR-19-0400. Epub 2019 Oct 16. PMID: 31619441; PMCID: PMC7007320.

96. Ween MP, Hamon R, Macowan MG, Thredgold L, Reynolds PN, Hodge SJ. Effects of E-cigarette E-liquid components on bronchial epithelial cells: Demonstration of dysfunctional efferocytosis. Respirology. 2020 Jun;25(6):620-628. doi: 10.1111/resp.13696. Epub 2019 Sep 22. PMID: 31542893.

97. Cuadra GA, Smith MT, Nelson JM, Loh EK, Palazzolo DL. A Comparison of Flavorless Electronic Cigarette-Generated Aerosol and Conventional Cigarette Smoke on the Survival and Growth of Common Oral Commensal

Streptococci. Int J Environ Res Public Health. 2019 May 14;16(10):1669. doi: 10.3390/ijerph16101669. PMID: 31091650; PMCID: PMC6572406.

98. Chaumont M, van de Borne P, Bernard A, Van Muylem A, Deprez G, Ullmo J, et al. Fourth generation e-cigarette vaping induces transient lung inflammation and gas exchange disturbances: results from two randomized clinical trials. Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol. 2019 May 1;316(5): L705-L719. doi: 10.1152/ajplung.00492.2018. Epub 2019 Feb 6. PMID: 30724099; PMCID: PMC6589591.

99. Chand HS, Muthumalage T, Maziak W, Rahman I. Pulmonary Toxicity and the Pathophysiology of Electronic Cigarette, or Vaping Product, Use Associated Lung Injury. Front Pharmacol. 2020 Jan 14; 10:1619. doi: 10.3389/fphar.2019.01619. PMID: 31992985; PMCID: PMC6971159.

100. Miyashita L, Suri R, Dearing E, Mudway I, Dove RE, Neill DR, et al. E-cigarette vapour enhances pneumococcal adherence to airway epithelial cells. Eur Respir J. 2018 Feb 7;51(2):1701592. doi: 10.1183/13993003.01592-2017. PMID: 29437942.

101. Hwang JH, Lyes M, Sladewski K, Enany S, McEachern E, Mathew DP, et al. Electronic cigarette inhalation alters innate immunity and airway cytokines while increasing the virulence of colonizing bacteria. J Mol Med (Berl). 2016 Jun;94(6):667-79. doi: 10.1007/s00109-016-1378-3. Epub 2016 Jan 25. PMID: 26804311.

102. Lerner CA, Sundar IK, Yao H, Gerloff J, Ossip DJ, McIntosh S, et al. Vapors produced by electronic cigarettes and e-juices with flavorings induce toxicity, oxidative stress, and inflammatory response in lung epithelial cells and in mouse lung. PLoS One. 2015 Feb 6;10(2): e0116732. doi: 10.1371/journal.pone.0116732. PMID: 25658421; PMCID: PMC4319729.

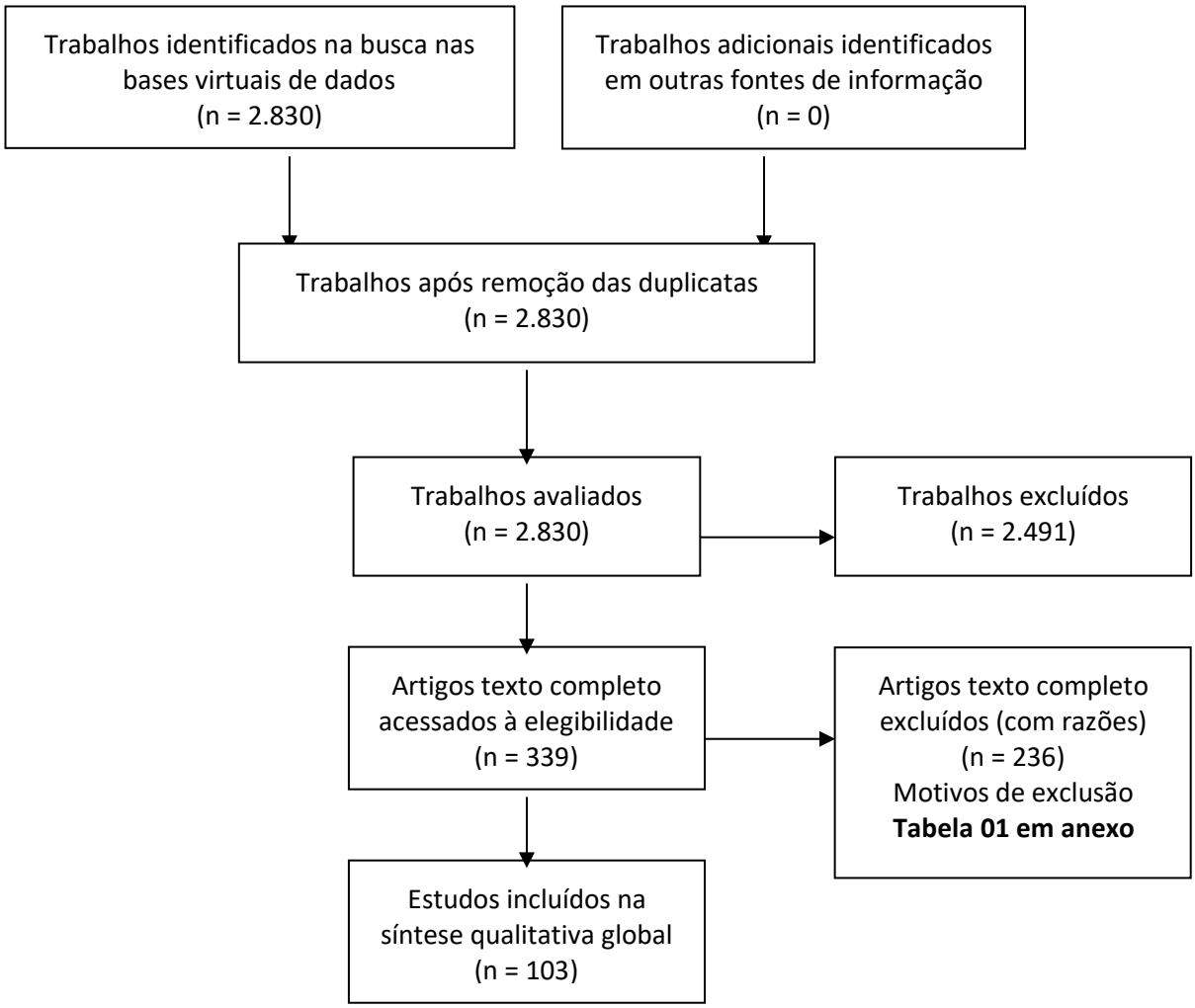
103. Sussan TE, Gajghate S, Thimmulappa RK, Ma J, Kim JH, Sudini K, et al. Exposure to electronic cigarettes impairs pulmonary anti-bacterial and anti-viral

defenses in a mouse model. PLoS One. 2015 Feb 4;10(2): e0116861. doi: 10.1371/journal.pone.0116861. PMID: 25651083; PMCID: PMC4317176.

104. Wu Q, Jiang D, Minor M, Chu HW. Electronic cigarette liquid increases inflammation and virus infection in primary human airway epithelial cells. PLoS One. 2014 Sep 22;9(9): e108342. doi: 10.1371/journal.pone.0108342. PMID: 25244293; PMCID: PMC4171526.

Diagrama de fluxo – Dispositivos eletrônicos para fumar (DEFs)

Estudos recuperados, selecionados, incluídos e excluídos



ANÁLISE DE COERÊNCIA E CONFORMIDADE DO RELATÓRIO DE ANÁLISE DE IMPACTO REGULATÓRIO SOBRE OS DISPOSITIVOS ELETRÔNICOS PARA FUMAR

Relatório de Análise de Coerência e Conformidade do Relatório de Análise de Impacto Regulatório sobre os Dispositivos Eletrônicos para Fumar (DEF), elaborado em resposta à solicitação da Terceira Diretoria, feita a esta Gerência de Análise de Impacto Regulatório (GEAIR/GGREG) por meio do Despacho nº 827/2021/SEI/DIRE3/ANVISA (Documento SEI 1542187).

1. INTRODUÇÃO

Trata-se de Relatório de Análise de Coerência e Conformidade do Relatório de Análise de Impacto Regulatório sobre os Dispositivos Eletrônicos para Fumar (DEF), elaborado em resposta à solicitação da Terceira Diretoria, feita a esta Gerência de Análise de Impacto Regulatório (GEAIR/GGREG) por meio do Despacho nº 827/2021/SEI/DIRE3/ANVISA (Documento SEI 1542187).

2. ANÁLISE

O objetivo da análise de coerência e conformidade regulatória é a realização de uma avaliação metodológica do Relatório de AIR elaborado pela unidade organizacional responsável. Conforme disposto no art. 30 da Orientação de Serviço OS nº 96. de 12 de março de 2012 a presente análise visa a emissão de **parecer opinativo**, "que versará sobre o encadeamento lógico, método e adequação da AIR, em conformidade com o preconizado na Portaria nº 162, de 12 de março de 2012 e na citada Orientação de Serviço".

Para orientar a presente análise, busca-se observar a clareza, a conformidade, a coesão e a proporcionalidade dos elementos que compõem o Relatório de AIR e avaliar o nexo e o encadeamento lógico das fases da Análise de Impacto Regulatório (AIR), considerando as recomendações constantes no Guia de AIR da Anvisa e no Guia para Elaboração de AIR, publicado pelo Ministério da Economia em 2021. Ademais, a referida análise ocorre por meio do cotejo entre o Relatório de AIR (Sei 1535993), a Portaria nº162/2021 e OS nº 96/2021, cujo resultado encontra-se no presente relatório.

Deste modo, para fins de elaboração do presente relatório, quanto às boas práticas empregadas no processo regulatório, serão considerados os seguintes conceitos:

Clareza: diz respeito à maneira como as ideias são organizadas de modo que a análise, os estudos e as conclusões realizadas no âmbito do Relatório de AIR estejam textualmente adequados.

Conformidade: tem por objetivo determinar se o processo de AIR atende aos requisitos técnicos especificados na Portaria nº 162/2021 e na OS nº 96/2021.

Coesão (nexo e encadeamento lógico): relaciona-se à aderência, interligação textual e correlação lógica entre as conclusões de cada fase da AIR e suas fases subsequentes, de modo a criar uma continuidade de sentido e uma fundamentação técnica harmônica e coerente.

Proporcionalidade: diz respeito à relação entre a complexidade do problema e o nível de esforço empregado na AIR para resolvê-lo.

Quanto à competência regimental, o art. 30 da OS nº 96/2021 indica que compete à Gerência-Geral de Regulamentação e Boas Práticas Regulatórias - GGREG, mais especificamente à Gerência de Análise de Impacto Regulatório – GEAIR, quando solicitada, a elaboração da Análise de Coerência e Conformidade do Relatório de Análise de Impacto Regulatório (Relatório de AIR).

Importante destacar que a análise permanecerá adstrita à avaliação quanto às boas práticas adotadas na construção do Relatório de AIR, não adentrando em avaliação atinente ao mérito técnico apresentado, o qual foge às competências e expertise da GEAIR/GGREG

Segundo o Manual de Redação oficial da Anvisa, o objetivo do Relatório é apresentar informações e conclusões às quais a GEAIR

entendeu serem pertinentes como resultado da análise de coerência e conformidade.

Dois pontos devem ser destacados neste Relatório de Análise de Coerência e Conformidade.

Primeiramente há um aspecto temporal que implicará na avaliação do Relatório de AIR sob análise. O estudo de AIR sobre a regulação de Dispositivos Eletrônicos para Fumar (DEF) iniciou e cumpriu boa parte de suas etapas em momento anterior à regulamentação da AIR no Brasil por meio do Decreto nº 10.411/2020. A publicação do Decreto trouxe perspectivas novas na abordagem da AIR, o que condiciona sugestões de adequação do texto que devem ser lidas considerando este aspecto temporal.

As sugestões que serão dadas ao longo desta análise de coerência e conformidade buscam proporcionar ao relatório de AIR um maior alinhamento ao Decreto nº 10.411/2020 e às análises que atores externos à Anvisa têm realizado sobre os estudos de impactos produzidos pelos reguladores no Brasil.

Por fim e como destaque conceitual que amparará metodologicamente nossa avaliação presente neste relatório, trazemos o conceito de Análise de Impacto Regulatório, conforme consta no artigo 2º, inciso III da Portaria nº 162/2021, segundo o qual, AIR é o procedimento, a partir da definição de problema regulatório, de avaliação prévia à edição dos atos normativos de interesse geral, que conterá informações e dados sobre os seus prováveis efeitos, para verificar a razoabilidade do impacto e subsidiar a tomada de decisão.

A AIR é, diante deste conceito, um processo de estudo, que se ajusta ao propósito de jogar luz e racionalidade à decisão dos gestores, mas não a vincula. Ela também é uma técnica em evolução constante e de aplicação relativamente recente no mundo e isto tem propiciado o desenvolvimento de metodologias, ferramentas e necessidades de aprofundamento no estudo, que estamos buscando constantemente incorporar na Anvisa.

I . DA IDENTIFICAÇÃO E ANÁLISE DO PROBLEMA REGULATÓRIO

a. Da identificação do problema regulatório, suas causas e sua extensão

De acordo com o Guia de Análise de Impacto Regulatório - AIR, o qual expressa o entendimento da Anvisa sobre as melhores práticas com relação a procedimentos, rotinas e métodos considerados adequados ao cumprimento de requisitos técnicos ou administrativos exigidos pelos marcos legislativo e regulatório da Agência, a identificação do problema regulatório, suas causas e sua extensão consiste na parte do relatório onde serão descritas a contextualização do problema, a descrição do problema principal, suas consequências, a identificação das suas causas raízes, das evidências relativas ao problema principal e suas causas.

Em linhas gerais, o que se espera neste tópico é que o relatório aborde de modo efetivo a melhor descrição do problema, explore textualmente a sua extensão, frequência, que consiga explanar de forma clara e de leitura fluente as relações entre o problema, o contexto de atuação da Anvisa, suas causas e consequências.

Importante também que seja feita uma boa explanação sobre a evolução do problema num cenário em que nada seja feito.

Acerca da organização de conteúdo, inicialmente e como forma de tornar a leitura facilitada, o relatório de AIR deve conter um sumário executivo que descreva de forma sucinta e, ao mesmo tempo, com a abrangência necessária o problema regulatório, os objetivos definidos, as alternativas regulatórias identificadas, a alternativa escolhida, bem como a justificativa para sua escolha. Por fim, este sumário não deve se esquecer de trazer os possíveis impactos decorrentes da decisão.

No relatório avaliado nesta análise de coerência e Conformidade, o sumário executivo é apresentado às páginas 5, 6 e 7 e aborda o conteúdo do estudo de Análise de Impacto sobre DEF de forma clara e concisa, atendendo o que se espera desta parte do relatório e servindo como uma introdução adequada e eficiente na pré-apresentação do restante do texto.

Quanto ao conteúdo, no relatório o problema regulatório é apresentado de forma clara, sendo definido nos seguintes termos: **"Riscos e agravos associados ao uso dos Dispositivos Eletrônicos para Fumar (DEF)".**

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.

No tópico denominado contextualização, o Relatório de AIR destaca que desde a publicação da RDC nº 46/2009, vários estudos foram apresentados com o intuito de avaliar riscos e impactos associados aos DEF, mas que ainda pairam incertezas quanto ao uso e aos riscos destes produtos.

No escopo de uma análise de Coerência e Conformidade, essa descrição de contexto apresentada no relatório é muito importante, pois caracteriza a evolução dos produtos sob regulação da Anvisa e margeados pelo tema do qual se está tratando.

Avalia-se, todavia, que a compreensão quanto ao problema regulatório poderá ser aperfeiçoada caso a unidade responsável considere acrescentar maior detalhamento quanto à motivação para a presente intervenção regulatória. Isto porque um ponto de destaque que se considera não ter ficado claro ao longo da leitura do Relatório é o fato de que o texto não aborda a razão de se considerar como um problema regulatório, sob competência da Anvisa, os riscos associados a produtos que estão proibidos no país desde 2009. Ou seja, avalia-se não ter restado claro qual o fato novo, advindo de 2009 até o presente momento, que tornou a atuação regulatória da Anvisa sobre DEF passível de uma reavaliação e condicionada a essa Análise de Impacto Regulatório (AIR). Para maior clareza do racional que se seguiu ao longo da AIR, considera-se que a abordagem deste aspecto seria um possível ponto de melhoria do Relatório de AIR.

A respeito da representação gráfica do Problema, suas causas e consequências, o relatório optou metodologicamente em utilizar o diagrama de árvore do problema, uma ferramenta indicada no Guia de AIR da Anvisa. Contudo, a árvore apresentada no Relatório destaca apenas as suas causas raízes. Ainda que se trate de um recurso válido para a apresentação de árvores

causais muito extensas, cuja diagramação em um relatório seria praticamente inviável, a omissão das causas intermediárias pode comprometer a compreensão da relação entre o problema regulatório e suas causas raízes. Neste caso, sugere-se que a unidade responsável avalie a conveniência de acrescentar em um anexo do relatório de AIR, a sequência lógica completa das causas do problema regulatório (isto é, a linha racional que segue do problema regulatório para as causas primária, destas para as causas secundárias, e assim sucessivamente até as causas raízes).

Ainda quanto à correlação entre o problema regulatório definido, suas causas e consequências, salienta-se que o relatório apresenta durante a contextualização, as causas acerca dos possíveis riscos e os agravos do uso de DEF, fazendo, ao longo do texto a vinculação destas causas, bem como das consequências às evidências que visam sustentar as informações apresentadas sobre os potenciais riscos relacionados ao uso de DEF.

Destaca-se neste ponto, uma sugestão relacionada à clareza e coesão textual na descrição das causas do Problema Regulatório.

A unidade responsável fez a escolha de estruturação do texto sobre as causas do problema, privilegiando a relação entre evidências e a confirmação e comprovação das causas raízes (págs. 19 a 142). A escolha é justificada e descrita no texto como uma necessidade frente à complexidade do problema. Assim, são listadas no início de cada item de evidências (textos técnicos compondo subdivisões no capítulo), uma relação de causas e consequências tratadas pelo conteúdo da evidência.

A título de exemplificação, cita-se o trabalho com dados e informações científicas da Convenção Quadro para o Controle do Tabaco. O relatório traz uma série de dados sobre a convenção e esses dados são correlacionados à comprovação de causas como o interesse da Indústria Tabagista em diversificar o mercado, ou; a presença de aditivos relacionados à maior atratividade dos produtos para crianças e adolescentes, as quais são listadas numa caixa box no início de cada descrição de evidências.

Visando dar maior fluidez à leitura, sugere-se neste ponto a construção de um texto direto, apontando que a AIR, ao identificar o problema, pode observar que suas causas foram aquelas identificadas, cujas consequências decorrentes foram pontuadas, e a partir daí, servir-se das evidências coletadas para embasar a relação causal, como um suporte para o texto e não como a estrutura do sumário.

Uma última sugestão sobre o tópico: “definição do problema regulatório”.

Sugere-se que seja objeto de reflexão da unidade responsável a forma como se deu a redação de algumas causas que, escritas como estão, denotam contestação do comportamento ético de atores do setor produtivo de forma generalizada, como por exemplo nas seguintes afirmações:

1. “A IT induz à uma percepção de ausência ou redução de risco dos DEF”;
2. “A IT possui histórico de manipulação de dados científicos para atender aos seus objetivos”;
3. “Existe lobby da IT para a liberação de DEF, sem que haja base científica”

Ao apresentar esta sugestão é bom destacar que à GEAIR não compete abordar a correção do mérito de um estudo de AIR, mas consideramos oportuno, observando aspectos metodológicos, destacar que um relatório que se tornará público deva se preocupar com a possibilidade de contestações judiciais quanto a atuação da Anvisa e o que ela expõe sobre o seu entendimento institucional acerca da atuação de atores impactados pelo processo regulatório sob competência da Agência. Por esse motivo, sugerimos avaliar a pertinência de se ajustar a abordagem textual dada nesses trechos citados, bem como em outros trechos similares ao longo do Relatório de AIR.

b. Da identificação dos agentes econômicos, dos usuários dos serviços prestados e dos demais agentes afetados pelo problema regulatório

Em relação à identificação dos agentes ou grupos afetados, o Guia de AIR da Anvisa destaca a importância da identificação dos agentes internos e externos envolvidos com cada uma das causas raízes regulatórias. Entende-se por agentes internos aqueles da própria instituição, mesmo que lotados em outras unidades organizacionais, que têm relação com o processo de trabalho. Quanto aos agentes externos o guia informa que são aqueles que, apesar de não comporem a instituição, são afetados de alguma maneira pelo problema ou por suas causas, ou têm interesse em contribuir com o assunto.

A utilização do Mapa de Atores Afetados (página 126), que é

uma ferramenta indicada no Kit de Ferramentas do *Design Thinking* Aplicado à AIR na Anvisa, possibilitou tanto a identificação dos agentes afetados pelo problema, quanto 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. Isto vai ao encontro das Boas Práticas Regulatórias.

c. Da identificação da fundamentação legal que ampara a ação da Anvisa quanto ao problema regulatório

Neste ponto é fundamental que o Relatório de AIR indique se a atuação sobre o problema é competência legal exclusiva da Anvisa ou se há outras instituições que precisam ser envolvidas no processo regulatório.

A unidade responsável descreve como base legal a Lei de criação da Anvisa, destacando os artigos 2º e 8º; 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 claro que o tema é de competência da Anvisa.

d. Da definição dos objetivos regulatórios a serem alcançados

De acordo com o Guia de Análise de Impacto Regulatório da Anvisa, é recomendável que o relatório contenha a descrição dos objetivos gerais e específicos, sendo que o objetivo geral é descrito com base na atuação que se deseja sobre o problema principal.

A definição do Objetivo Geral se dá a partir da definição do Problema Principal. De acordo com o Guia de AIR deve-se elencar ainda os objetivos específicos da atuação regulatória, os quais se relacionam com as causas raízes selecionadas. Uma recomendação é de se descrever ao menos um objetivo específico para cada causa.

Os objetivos apontados no relatório são descritos como:

Objetivo Geral: “Proteger a população dos riscos e agravos associados ao uso dos Dispositivos Eletrônicos para Fumar”

Objetivos Específicos após priorização, cuja metodologia consta descrita no relatório (página142):

1. Proteger crianças e adolescentes da iniciação ao tabagismo
2. Impedir que a oferta dos DEF contribua para o aumento do tabagismo e do consumo de drogas ilícitas no Brasil.

Percebe-se alinhamento dos objetivos ao problema definido.

Importante advertir, todavia, que o uso do verbo: *“Proteger”* no contexto dessa AIR, sugestiona a leitura dos mesmos com um sentido de Missão Institucional ao texto aqui tratado como objetivos Geral e o Específico 1.

Conceitualmente, missão pode ser entendida como algo próximo da razão pela qual a instituição existe, o termo expõe o papel que ela desempenha na sociedade, enquanto *“Objetivos”* derivam da missão e da visão da organização com intentos de caráter mais específicos, posto que orientam as ações com maior precisão. Neste sentido, o uso de verbos que permitam ou facilitem a construção de indicadores para monitorar e avaliar o acerto da alternativa regulatória indicada neste relatório seria de melhor adesão às Boas Práticas Regulatórias.

Do ponto de vista metodológico, sugere-se evitar o uso do verbo “proteger” na definição dos objetivos regulatórios, sendo mais adequado optar por algum verbo que facilite a construção de indicadores de avaliação e monitoramento mais precisos quanto ao sucesso da intervenção regulatória.

Verbos associados à ideia de Incremento (decréscimo), como “reduzir” ou “diminuir”, são sugestões que se apresentam para que os Objetivos Geral e Específico 1 mantenham o mesmo alinhamento com o problema descrito e permitam futuramente, a partir da construção de uma linha de base, definir o quanto de êxito se obteve na implementação da alternativa regulatória escolhida.

Respeitosamente, sugere-se como possíveis textos para os objetivos destacados:

Objetivo Geral: Reduzir riscos e agravos associados ao uso dos Dispositivos Eletrônicos para Fumar

Objetivo específico 1: Diminuir a iniciação de crianças e adolescentes ao tabagismo

Por oportuno, salienta-se aqui as recomendações acerca da descrição do problema, já expostas anteriormente, as quais darão maior clareza quanto à definição do problema regulatório e, consequentemente dos objetivos listados.

II. DA IDENTIFICAÇÃO E ANÁLISE DAS ALTERNATIVAS REGULATÓRIAS

a. Do mapeamento da experiência internacional quanto às alternativas regulatórias adotadas para a resolução do problema regulatório

De acordo com o Guia para Elaboração de Análise de Impacto Regulatório, publicado pelo Ministério da Economia em 2021, o objetivo do mapeamento de experiências internacionais é de promover um levantamento sobre a forma como outros países atuam diante do problema regulatório identificado. O que se espera é que se realize um *benchmarking* capaz de agregar evidências práticas quanto à regulação do tema em debate.

O Relatório de AIR (1535993) apresenta o estudo realizado em diversos países, dando suporte a uma leitura crítica a respeito de como a regulação dos DEF é enfrentada mundialmente. Percebe-se o esforço da equipe responsável em captar informações cujo conteúdo serviu para responder a questões importantes para um estudo de AIR como:

1. De que forma a Regulação de DEF é observada nos países mais competitivos do mercado internacional?
2. Como os dados e informações internacionais apontam para regulações destinadas a fins de segurança, contenção de danos e demais aspectos internacionais;
3. Os motivos e impactos provocados pelo comportamento regulatório nos países que proibiram ou naqueles que permitem sua produção, comercialização e uso;
4. Quais as alternativas regulatórias têm sido adotadas nos demais países (proibição, restrições na produção comercialização, uso, registros e exigências técnicas para registro entre outras).

O texto deste tópico atende aos critérios metodológicos sugeridos nos guias de referência para a realização de Relatórios de AIR.

b. Da descrição das alternativas regulatórias possíveis ao enfrentamento do problema regulatório

A identificação e a construção das alternativas regulatórias constituem uma fase importante do processo de AIR. A condução adequada da identificação e da construção dessas alternativas tem o potencial de reduzir custos e aumentar a efetividade da ação governamental.

Para que a fase de construção de alternativas regulatórias seja bem sucedida, recomenda-se que sejam considerados aspectos como: a inclusão de alternativas que possam efetivamente afetar as causas raízes identificadas e permitir que os objetivos sejam atingidos; abranger o maior número possível de alternativas regulatórias; incluir as alternativas regulatórias não normativas e; não esquecer que a manutenção do *status quo* (não alterar o quadro regulatório vigente) também é uma alternativa e sua comparação às demais alternativas construídas é um elemento importante para a boa qualidade desta etapa da AIR.

O relatório apresenta como alternativas regulatórias:

1. Manutenção do texto e das proibições estabelecidas pela RDC nº 46/2009, sem a implementação de ações adicionais não normativas
2. Manutenção das proibições estabelecidas pela RDC nº 46/2009 e aprimoramento do instrumento normativo, acompanhada da implementação de ações adicionais não normativas.

Em relação à alternativa 2, sugere-se que seja melhor detalhados quais sãos os aprimoramentos do instrumento normativo, pois estes podem implicar em novas obrigações regulatórias aos agentes afetados, incidindo em custos e restrições que devem, por sua vez, ser avaliados quanto aos impactos específicos.

Sugere-se também que as ações não normativas sejam detalhadas, porque elas podem implicar em impactos específicos para a administração pública, para os quais recomenda-se uma análise mais aprofundada dos custos de implementação.

O relatório considera ainda uma terceira alternativa regulatória,

que passa pela autorização de DEF no Brasil. Esta alternativa, todavia, foi considerada tecnicamente inviável e potencialmente lesiva à saúde Pública pela área técnica.

Consta no relatório um texto expositivo dos motivos do descarte desta alternativa para efeitos de comparação e análise dos impactos que ela poderia causar, o que está em consonância com a metodologia recomendada para uma AIR.

Ainda assim, há que se mencionar que a metodologia da AIR indica que as alternativas regulatórias consideradas tecnicamente inviáveis não necessitam ser levadas à etapa de comparação das alternativas, tampouco havendo necessidade de se aprofundar no mapeamento dos seus impactos. Por esse motivo, cabe sugerir à unidade responsável que avalie se há conveniência e oportunidade de se incluir a alternativa que implica na autorização de DEF no país dentre aquelas levadas à etapa de comparação, de modo que seus impactos sejam mapeados na AIR. Considerando os dados trazidos das experiências internacionais, bem como aqueles apresentados durante os momentos de participação social, os efeitos relacionados aos atores mapeados no processo poderiam ser explorados e os impactos poderiam ser avaliados caso se realize a análise da alternativa descartada e sua comparação como as demais alternativas mapeadas e que sustentam a proibição de DEF no país.

c. Da exposição dos possíveis impactos das alternativas regulatórias

A identificação dos impactos das alternativas regulatórias consiste na parte do relatório na qual são detalhados os aspectos relacionados à identificação dos impactos de cada alternativa considerada viável para solucionar o problema, a seleção dos impactos mais relevantes, a classificação dos impactos como custos ou benefícios, permitindo, posteriormente a comparação entre estas e, finalmente, a identificação da alternativa ou da combinação de alternativas regulatórias que se mostrar mais adequada para o alcance dos objetivos pretendidos.

O Relatório de AIR apresenta neste item os possíveis impactos das seguintes alternativas regulatórias:

1. Manutenção do texto e das proibições estabelecidas pela RDC nº46/2009, sem a implementação de ações adicionais não normativas

2. Manutenção das proibições estabelecidas pela RDC nº 46/2009 e aprimoramento do instrumento normativo, acompanhada da implementação de ações adicionais não normativas.

Como já mencionado, em relação à alternativa 2, recomenda-se que sejam explicitadas as principais melhorias no texto normativo, bem como as ações não normativas que a unidade responsável aponta como presentes na proposta.

Ao analisar a descrição dos impactos negativos ou positivos das alternativas, observa-se a oportunidade de uma descrição mais detalhada de custos tanto sobre os atores do setor regulado, quanto dos custos para o setor público se organizar para atender uma alternativa regulatória que lhe imponha reorganização de estrutura, adoção de novas ações fiscalizatórias, desenvolvimento de estruturas ainda não existentes para monitoramento laboratorial e outras ações de pós-mercado, por exemplo.

Da mesma forma, sugere-se que os ganhos quantificáveis para o sistema com a adoção de uma ou outra alternativa regulatória sejam trabalhados na descrição das vantagens de cada alternativa. A este respeito, o relatório aponta uma série de evidências quanto a valores monetizáveis ou de impactos em indicadores sanitários implicados na comercialização ou proibição de produtos do tabaco.

Sabe-se que a descrição de custos de uma alternativa regulatória envolve uma série de dificuldades em razão da obtenção de dados suficientes para caracterizá-los. Ainda assim, caso a unidade responsável não os possua, recomenda-se que a descrição desta limitação seja melhor descrita no relatório.

d. Identificação e definição dos efeitos e riscos decorrentes da edição, da alteração ou da revogação do ato normativo.

O Relatório incorpora uma recente recomendação do Guia de AIR da SEAE/ME, que é a análise do risco na implementação da alternativa indicada, o que indica um esforço da unidade responsável em atender critérios técnicos e metodológicos para realização do estudo.

A seguir, apresenta-se algumas sugestões para que esta análise tenha elementos que poderiam reforçar o estudo.

Na linha 2 da tabela sem número da página 202 (aproveita-se para sugerir a identificação das tabelas e ilustrações,

disponibilizando uma lista das mesmas logo após o sumário do texto, como facilitador da leitura), consta uma avaliação de alteração da RDC 46/2009 em que se identifica riscos de tipologia legal, associados à possível judicialização da matéria. Nesse sentido, recomenda-se que a análise e o Relatório explicitem qual a possível extensão do impacto de uma judicialização da norma sobre os objetivos definidos nesta AIR. É possível que haja uma paralização das atividades da Anvisa que se sustentam legalmente na RDC nº 46/2009?

Na linha 3 da mesma tabela, o relatório aponta como identificação do risco, a Revisão da RDC nº 81/2008; e conclui que não há risco, "uma vez que a publicação da revisão desta RDC regulamentará o cumprimento de uma obrigação legal da Anvisa, resultará em um maior controle sanitário destes produtos e não impactará em atividades lícitas executados pelo Setor Regulado". Do ponto de vista de uma análise de risco, sugerimos que a equipe responsável considere, sob a perspectiva da tipologia de risco operacional, a possibilidade da Gerência Geral de Portos, Aeroportos, Fronteiras e Recintos Alfandegados (GGPAF) não poder atuar sob a revisão da RDC nº 81/2008; e ainda, que considere o tempo que a Análise de Impacto Regulatório relativa a esta revisão levaria para ocorrer. Sugere-se que o Relatório explore melhor as articulações necessárias para o enfrentamento desse risco.

Também sob a perspectiva dos riscos operacionais, sugere-se que sejam melhor explorados os riscos associados às opções não normativas que compõem a alternativa 2. Sugere-se avaliar se os custos operacionais e o engajamento de atores externos à GGTAB e à Anvisa podem inviabilizar a adoção de tais medidas, prejudicando os indicadores apontados para avaliar a assertiva da escolha pela alternativa indicada à Diretoria Colegiada como aquela que se mostra mais capaz de atingir os objetivos traçados na AIR.

III. DA COMPARAÇÃO DAS ALTERNATIVAS REGULATÓRIAS

a . Da comparação das alternativas regulatórias identificadas e analisadas

O uso de metodologias para comparação de alternativas é determinado de acordo com a maior adesão da metodologia escolhida ao estudo que se propõe realizar e, nesse estudo de AIR, foi definida a aplicação de metodologia qualitativa, a qual

segue descrita no relatório (página 183). Neste ponto, destaca-se que a Portaria nº 162/2021, em seu artigo 22, inciso XI, dispõe que o Relatório de AIR deve conter, entre outros itens listados em seu sumário executivo, a comparação das alternativas consideradas para a resolução do problema regulatório identificado, acompanhada de análise fundamentada que contenha a metodologia específica escolhida para o caso concreto e a alternativa ou a combinação de alternativas sugerida, considerada mais adequada à resolução do problema regulatório e ao alcance dos objetivos pretendidos.

O Relatório neste ponto faz uma apresentação da metodologia, destacando como descrição metodológica a definição e utilização de cinco critérios para a comparação das alternativas definidas como viáveis:

1. Prevalência do tabagismo no Brasil;
2. Prevalência de uso dos DEF, em especial por crianças e adolescentes;
3. Efetividade da fiscalização da propaganda e promoção irregulares dos DEFs;
4. Percepção da população diante das alegações da indústria do tabaco quanto à redução de danos à saúde com o uso dos DEF e
5. Comércio ilegal dos DEF (internet e lojas físicas).

Definidos os critérios, as alternativas foram comparadas quanto ao impacto esperado em termos do que é classificado no relatório como custos e benefícios que, todavia não são monetizáveis. Abaixo, optou-se por reproduzir as linhas iniciais da tabela de comparação apresentada na página 184 do relatório de AIR, para facilitar a compreensão da metodologia apresentada no Relatório de AIR sobre DEF e avaliada aqui.

COMPARAÇÃO DAS ALTERNATIVAS

Critérios de comparação	Alternativa 1		Alternativa 2	
	Custos	Benefícios	Custos	Benefícios

A despeito do que é descrito no relatório, como aspectos da metodologia de comparação, considerando a recente regulamentação de AIR pelo Decreto nº 10.411/2020, sugere-se que se exponha melhor as justificativas para sua escolha.

Como referência recente e, a despeito de especificar metodologias de análise de impactos econômicos somente, ressalte-se que o Decreto nº 10.411/2020, em seu Art. 7º, indica a adoção das seguintes metodologias específicas para aferição da razoabilidade do impacto das alternativas:

1. análise multicritério;
2. análise de custo-benefício
3. análise de custo-efetividade;
4. análise de custo (custo-padrão);
5. análise de risco; ou
6. análise de risco-risco.

Reforça-se que esta lista não traz as únicas metodologias possíveis para uso, e o próprio decreto, no mesmo artigo, estabelece que o órgão ou entidade poderá escolher outra metodologia desde que justifique tratar-se da metodologia mais adequada para a resolução do caso concreto. Pelo exposto, em atendimento ao art. 7º, § 2º do Decreto nº 10.411/2020, recomenda-se que seja incluído no Relatório de AIR justificativa para a escolha da metodologia utilizada na comparação das alternativas regulatórias.

b. Das estratégias de implementação, fiscalização e monitoramento

A boa prática regulatória recomenda a divulgação da estratégia de implantação da alternativa indicada como a mais apropriada para o enfrentamento do problema. Conforme inciso XII do art. 22 da Portaria nº 162/2021, o Relatório de AIR deve conter a descrição da estratégia para implementação da alternativa sugerida, acompanhada das formas de monitoramento e de avaliação a serem adotadas e, quando couber, avaliação quanto à

necessidade de alteração ou de revogação de normas vigentes. Sugere-se que esta estratégia inclua as formas de monitoramento, contemplando também informações sobre formas de acompanhamento dos resultados da proposta, da fiscalização, bem como a necessidade de alteração ou de revogação de atos normativos em vigor quando couber.

O Guia para Elaboração de AIR, lançado pelo Ministério da Economia, destaca que a função desta etapa do relatório é prover uma estrutura de acompanhamento das metas definidas para a resolução do problema regulatório. Tais elementos visam, dentre outros objetivos, permitir que a Administração disponha de meios para monitorar a implementação da norma e para os eventuais futuros esforços para a Avaliação do Resultado Regulatório (ARR).

O Relatório de AIR traz um plano de ação para implementação da norma, distribuindo ações entre responsáveis indicados. O texto também aponta etapas e tempos para realização de monitoramento de indicadores, porém, não aponta elementos importantes destes indicadores. Neste ponto, sugerimos que a área técnica avalie a possibilidade de que estes elementos sejam incorporados de acordo com a tabela extraída do Guia para elaboração de AIR do Ministério da Economia.

INDICADORES DE MONITORAMENTO

ELEMENTO A SER MENSURADO	INFORMAR O QUE SE PRETENDE MEDIR
Indicador	Informar o indicador a ser utilizado, inclusive a métrica/fórmula dele.
Parâmetro do cenário inicial	Medição do cenário inicial que servirá de referência para comparação com o indicador.
Área Responsável	Área responsável pelo acompanhamento do indicador.
Fontes de dados	Indicar as fontes para obtenção dos dados necessários para o cálculo do indicador ou como eles podem ser gerados. É importante verificar se as fontes de

	dados indicadas atendem à periodicidade de medição adequada para o indicador proposto.
Frequência de coleta de dados	Caso seja necessária a geração de dados primários, indicar com que frequência eles devem ser gerados. Se forem utilizados dados secundários, indicar qual a melhor frequência de solicitação ou consulta aos dados.
Frequência de cálculo do indicador	Indicar com que frequência o indicador deve ser calculado para o monitoramento adequado.
Meta relacionada ao indicador	Informar a meta à qual o indicador está relacionado.
Data alvo para atingimento da meta	Definir a data limite desejada para o atingimento da meta.

(adaptado do Guia de AIR- SEA/ME. 2021)

IV. DAS CONSIDERAÇÕES REFERENTES ÀS INFORMAÇÕES E ÀS MANIFESTAÇÕES RECEBIDAS PARA A AIR EM EVENTUAIS PROCESSOS DE PARTICIPAÇÃO SOCIAL

Conforme disposto no Guia de AIR da Anvisa, a participação social é um dos pilares da política regulatória. 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.

O Relatório aponta que o Plano de Participação Social para este tema envolveu a realização de audiências públicas, uma em Brasília e outra no Rio de Janeiro, ambas contando com a presença de representantes dos diversos setores potencialmente impactados pelo problema. O relatório traz o relato dos resultados alcançados com as audiências e links com o conteúdo gravado das discussões ocorridas durante os eventos.

Consta no Plano de Participação Social a realização de Consultas Dirigidas envolvendo as empresas que comercializam DEF em outros países, Gestores do Sistema Nacional de Vigilância Sanitária (SNVS), Pesquisadores de Instituições de Ensino, Pesquisa e Órgãos Governamentais.

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.

V. DA ANÁLISE GERAL QUANTO AOS CRITÉRIOS

a. Clareza

Visando contribuir para que o racional utilizado pela unidade técnica para a construção da proposta de intervenção regulatória disponha de maior clareza, foram indicados ao longo do presente documento algumas possíveis oportunidades de melhoria do Relatório de AIR de acordo com este critério, dentre as quais destacamos:

1. Sugerimos que a GGTAB avalie a possibilidade de se incrementar a descrição do problema com uma contextualização quanto ao que embasou a sua inclusão na Agenda Regulatória e a consequente realização da Análise do Impacto, conforme exposto no item “a” deste documento;
2. Sugerimos que a GGTAB avalie a conveniência de se reorganizar o texto que descreve a relação causal do problema, priorizando o encadeamento lógico entre problema, causas e consequências, servindo das evidências coletadas para embasar esta relação, por meio de um texto mais direto.

b. Conformidade

Não identificamos pontos de latente desconformidade entre o Relatório de AIR analisado e os comandos dispostos na Portaria nº 162/2021 e na OS nº 96/2018. Cabe, contudo, recomendar a inclusão de justificativa quanto à metodologia escolhida para a comparação das alternativas, conforme tratado no tópico III-A, de

modo a se garantir o pleno atendimento do art. 7º, §2º do Decreto nº 10.411/2020.

Ademais, avaliamos que as sugestões trazidas ao longo deste Relatório de Análise de Coerência de Conformidade contribuem para que as premissas de qualidade regulatória sejam melhor atendidas. Julgamos que as sugestões ora apresentadas tornam melhor evidenciado o esforço técnico da área no processo de AIR quanto à demonstração de que diferentes alternativas regulatórias, normativas e não normativas, foram suficientemente avaliadas; e que estas alternativas foram construídas com observância das melhores técnicas regulatórias compreendidas pela ANVISA.

c. Coesão

Avaliamos que o racional para a construção da intervenção regulatória é apresentado de forma coesa no relatório. Contudo, apontamos uma dificuldade de compreensão à primeira leitura da relação entre evidências, causas e a correlação destas com o problema (páginas 13 a 124). Sugerimos que a equipe técnica responsável pela relatoria avalie se a forma escolhida para descrição das causas, as vinculando às evidências específicas deva ser modificada de acordo com o proposto no item “a” deste documento.

Ao longo deste Relatório de Análise de Coerência e Conformidade, também foram apontados outros aspectos e requisitos complementares para que a unidade técnica demonstre esquematicamente melhor inter-relação entre o problema regulatório, suas causas e consequências e como as alternativas regulatórias alinham-se aos objetivos traçados ao enfrentamento do problema.

d. Proporcionalidade

Identifica-se ao longo da AIR um amplo 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.

3. CONCLUSÃO E RECOMENDAÇÕES

Em face ao exposto, de acordo com o preconizado na Portaria nº 162, de 12 de março de 2021 e na Orientação de Serviço nº 96, de 12 de março de 2021, após análise de coerência e conformidade de AIR, restitui-se o Processo Administrativo de Regulação com as seguintes orientações aqui consolidadas:

1. Sugere-se à GGTAB considerar acrescentar maior detalhamento quanto à motivação para a presente intervenção regulatória, abordando a razão de se considerar como um problema regulatório, sob competência da Anvisa, os riscos associados a produtos que estão proibidos no país desde 2009, conforme tratado no tópico I-a do presente documento;
2. Sugere-se à GGTAB avaliar a conveniência de se acrescentar em um anexo do relatório de AIR, a sequência lógica completa das causas do problema regulatório (isto é, a linha racional que segue do problema regulatório para as causas primária, destas para as causas secundárias, e assim sucessivamente até as causas raízes), conforme tratado no tópico I-a do presente documento.
3. Sugere-se à GGTAB considerar a construção de um texto direto, apontando que a AIR, ao identificar o problema, pode observar que suas causas foram aquelas identificadas, cujas consequências decorrentes foram pontuadas, e a partir daí, servir-se das evidências coletadas para embasar a relação causal, como um suporte para o texto e não como a estrutura do sumário, conforme tratado no tópico I-a do presente documento.
4. Sugere-se à GGTAB avaliar a pertinência de se ajustar a abordagem textual dada nas causas citadas no tópico I-a, bem como em outros trechos similares ao longo do Relatório de AIR
5. Sugere-se à GGTAB ajustar a definição dos objetivos definidos para a atuação regulatória, adotando redação de caráter mais preciso, sem modificação de sentido, mas que facilite a construção de indicadores de avaliação e monitoramento, conforme detalhado no tópico I-d.
6. Sugere-se à GGTAB avaliar a conveniência e oportunidade

de se incluir a alternativa que implica na autorização de DEF no país dentre aquelas levadas à etapa de comparação, de modo que seus impactos sejam mapeados na AIR, conforme tratado no tópico II-b deste documento;

7. Sugere-se à GGTAB explicitar as melhorias no texto normativo relacionadas à alternativa regulatória nº 2, bem como as ações não normativas que a área técnica aponta como presentes na proposta, conforme tratado no tópico II-c;

8. Sugere-se à GGTAB considerar as ponderações constantes no tópico II-d, as quais visam reforçar a análise de risco realizada na AIR;

9. Recomenda-se à GGTAB incluir no Relatório de AIR justificativa para a escolha da metodologia utilizada na comparação das alternativas regulatórias, em atendimento ao art. 7º, § 2º do Decreto nº 10.411/2020, conforme tratado no tópico III-a deste documento;

10. Sugere-se à GGTAB incrementar a descrição dos impactos com os ganhos quantificáveis para o sistema com a adoção de uma ou outra alternativa regulatória, bem como com os custos para o setor público se organizar para atender uma alternativa regulatória que lhe imponha reorganização de estrutura, adoção de novas ações fiscalizatórias, desenvolvimento de estruturas ainda não existentes para monitoramento laboratorial e outras ações de pós-mercado, por exemplo, conforme tratado no tópico II-c;

11. Sugere-se que a área técnica avalie a possibilidade de dotar os indicadores de monitoramento propostos com os elementos dispostos na tabela extraída do Guia para elaboração de AIR do Ministério da Economia, conforme indicado no tópico III-b deste documento;

Por fim, registre-se que cabe à unidade organizacional responsável pelo processo promover a verificação de qualquer possível irregularidade técnica no Relatório de AIR, bem como se certificar que as recomendações aqui indicadas não comprometem a finalidade do Relatório. Destarte, os aspectos de mérito competem à unidade organizacional responsável, ao passo que eventuais dúvidas jurídicas quanto ao processo devem ser direcionadas à Procuradoria Federal junto a Anvisa.

Documento assinado eletronicamente por **Edson Antonio Donagema**, **Especialista em Regulação e Vigilância Sanitária**, em 31/08/2021, às 21:01, conforme horário oficial de Brasília, com fundamento no art. § 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.

Documento assinado eletronicamente por **Thiago Silva Carvalho**, **Gerente de Análise de Impacto Regulatório**, em 31/08/2021, às 22:28, conforme horário oficial de Brasília, com fundamento no art. § 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 **1582172** e o código CRC **5CBC618B**.

Referência: Processo nº 25351.911221/2019-74

SEI nº 1582172

DESPACHO Nº 26/2021/SEI/GEAIR/GGREG/DIRE3/ANVISA

Processo nº 25351.911221/2019-74

Interessado: Terceira Diretoria - Anvisa (Dire3)

Assunto: **Análise de Coerência e Conformidade do Relatório de AIR sobre Dispositivos Eletrônicos para Fumar**

Informamos que a GEAIR/GGREG atendendo ao que lhe foi solicitado por essa Diretoria por meio do Despacho nº 827/2021/SEI/DIRE3/ANVISA (SEI nº 1542187), realizou a análise de Coerência e Conformidade do Relatório de AIR sobre Dispositivos Eletrônicos para Fumar (Sei nº 1535993).

A Análise supra citada resultou no Relatório da Análise de Coerência e Conformidade (Sei nº 1582172) o qual encaminhamos para conhecimento, avaliação e seguimento com os encaminhamentos pertinentes.

Colocamo-nos à disposição para esclarecimento de eventuais dúvidas.

Atenciosamente,

Documento assinado eletronicamente por **Gabrielle Cunha Barbosa Cavalcanti e Cysne T**, **Gerente-Geral de Regulamentação e Boas Práticas Regulatórias**, em 31/08/2021, às 12:45, conforme horário oficial de Brasília, com fundamento no art. § 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 **1583552** e o código CRC **E155EDA4**.

NOTA TÉCNICA Nº 53/2021/SEI/GGTAB/DIRE3/ANVISA

Processo nº 25351.911221/2019-74

Avaliação do Relatório de Análise de Coerência e Conformidade e realização de adequações no Relatório de AIR

1. Relatório

Trata-se de avaliação técnica do Relatório de análise de coerência e conformidade do relatório de AIR dos Dispositivos eletrônicos para fumar (DEF), realizado pela Gerência de Análise de Impacto Regulatório - GEAIR/GGREG (1582172), e da realização das adequações pertinentes no Relatório preliminar de AIR sobre os dispositivos eletrônicos para fumar (1535993) pela Gerência-Geral de Registro e Fiscalização de produtos fumígenos derivados ou não do tabaco (GGTAB).

2. Análise

O relatório de análise de coerência e conformidade foi elaborado pela GEAIR/GGREG após avaliação do conteúdo do Relatório preliminar de AIR sobre os dispositivos eletrônicos para fumar. A referida análise teve como objetivo a verificação da coerência e conformidade do seu conteúdo frente às disposições estabelecidas pelo Decreto nº 10.411, de 30 de junho de 2020.

Após avaliação detalhada das sugestões e recomendação realizadas pela GEAIR, a GGTAB realizou as adequações pertinentes no texto do Relatório preliminar de AIR e elaborou justificativas para as sugestões não acatadas ou acatadas parcialmente. Seguem as sugestões e a recomendação realizadas, assim como o posicionamento da GGTAB relativo a cada ponto:

1. *Sugere-se à GGTAB considerar acrescentar maior*

detalhamento quanto à motivação para a presente intervenção regulatória, abordando a razão de se considerar como um problema regulatório, sob competência da Anvisa, os riscos associados a produtos que estão proibidos no país desde 2009, conforme tratado no tópico I-a do presente documento; (sugestão acatada pela GGTAB e acrescentada às páginas 15 e 16).

2. *Sugere-se à GGTAB avaliar a conveniência de se acrescentar em um anexo do relatório de AIR, a sequência lógica completa das causas do problema regulatório (isto é, a linha racional que segue do problema regulatório para as causas primária, destas para as causas secundárias, e assim sucessivamente até as causas raízes), conforme tratado no tópico I-a do presente documento.* (sugestão acatada pela GGTAB e acrescentada à página 18).

3. *Sugere-se à GGTAB considerar a construção de um texto direto, apontando que a AIR, ao identificar o problema, pode observar que suas causas foram aquelas identificadas, cujas consequências decorrentes foram pontuadas, e a partir daí, servir-se das evidências coletadas para embasar a relação causal, como um suporte para o texto e não como a estrutura do sumário, conforme tratado no tópico I-a do presente documento.* (sugestão não acatada, mediante a seguinte justificativa: A GGTAB entende que devido à complexidade do problema regulatório dos DEF, a redação de um texto direto para o AIR poderia confundir o leitor, uma vez que ficaria muito extenso e sem uma divisão lógica que levasse o leitor a identificar o aspecto central de cada parte do documento. Diante disso, optou-se por dividir o relatório em capítulos, com títulos que representam as principais questões envolvidas com o problema regulatório. Além disso, foram descritas as evidências encontradas para cada questão principal, bem como indicadas as causas e consequências relativas às evidências encontradas).

4. *Sugere-se à GGTAB avaliar a pertinência de se ajustar a abordagem textual dada nas causas citadas no tópico I-a, bem como em outros trechos similares ao longo do Relatório de AIR.* (sugestão parcialmente acatada pela GGTAB. Não foram realizados ajustes na abordagem textual, mas sim o acréscimo de parágrafo que elucida

melhor as causas descritas. Tal esclarecimento foi acrescentado no primeiro parágrafo da página 21).

5. *Sugere-se à GGTAB ajustar a definição dos objetivos definidos para a atuação regulatória, adotando redação de caráter mais preciso, sem modificação de sentido, mas que facilite a construção de indicadores de avaliação e monitoramento, conforme detalhado no tópico I-d.* (sugestão parcialmente acatada pela GGTAB por meio da alteração da redação de um dos objetivos específicos, passando a vigorar com o seguinte texto: “Diminuir a iniciação de crianças e adolescentes ao tabagismo”. Quanto à redação sugerida pela GEAIR para o Objetivo Geral, a GGTAB optou por manter a redação inicialmente proposta – “Proteger a população dos riscos e agravos associados ao uso dos Dispositivos Eletrônicos para Fumar”, uma vez que a sugestão apresentada - “Reduzir riscos e agravos associados ao uso dos Dispositivos Eletrônicos para Fumar” não se adequa tecnicamente, tendo em vista que não há parâmetros de segurança para o consumo destes produtos e a sua utilização implica em riscos à saúde, muitos deles ainda não dimensionados à curto, médio e longo prazos. Ademais, a utilização destes produtos não está cientificamente correlacionada à redução de riscos e agravos à saúde, como demonstrado detalhadamente no relatório de AIR).

6. *Sugere-se à GGTAB avaliar a conveniência e oportunidade de se incluir a alternativa que implica na autorização de DEF no país dentre aquelas levadas à etapa de comparação, de modo que seus impactos sejam mapeados na AIR, conforme tratado no tópico II-b deste documento;* (sugestão não acatada pela GGTAB, uma vez que a inviabilidade da permissão do registro dos DEF no país e seus impactos estão amplamente detalhados no item *VI. Descrição das possíveis alternativas para o enfrentamento do problema regulatório do relatório de AIR*. É importante destacar que esta inviabilidade é sustentada pelas diversas evidências colhidas e descritas ao longo do processo de construção do relatório preliminar de AIR. Desta forma, seria improdutivo, desnecessário e sem sustentação técnica, realizarmos previsões e

avaliações para um cenário que não pode ser recomendado, por expor a população jovem e adulta a riscos decorrentes do uso dos DEF, dentre outros riscos. Ademais, conforme mencionado pela GEAIR/GGREG, o método de avaliação de impacto regulatório não obriga que sejam inseridas alternativas inviáveis na fase de comparação das opções para o enfrentamento do problema).

7. *Sugere-se à GGTAB explicitar as melhorias no texto normativo relacionadas à alternativa regulatória nº 2, bem como as ações não normativas que a área técnica aponta como presentes na proposta, conforme tratado no tópico II-c;* (sugestão acatada pela GGTAB, com a realização de um maior detalhamento das medidas não normativas contidas nos itens *VII. Exposição dos possiveis impactos das alternativas identificadas*, *VIII. Comparação das alternativas e XI. Estratégia de implementação, monitoramento e avaliação* do relatório de AIR, além da inclusão do aprimoramento previsto para o texto da RDC nº 46/2009 nas páginas 186 e 187).

8. *Sugere-se à GGTAB considerar as ponderações constantes no tópico II-d, as quais visam reforçar a análise de risco realizada na AIR;* (sugestão acatada pela GGTAB por meio da complementação das informações contidas no Quadro 28 – Identificação, análise e avaliação dos riscos da alternativa 2. Conforme sugerido, também foram inseridos índices para todos os quadros, figuras e gráficos contidos no relatório de AIR).

9. *Recomenda-se à GGTAB incluir no Relatório de AIR justificativa para a escolha da metodologia utilizada na comparação das alternativas regulatórias, em atendimento ao art. 7º, § 2º do Decreto nº 10.411/2020, conforme tratado no tópico III-a deste documento;* (recomendação realizada pela GGTAB por meio de um maior detalhamento das justificativas para a escolha da metodologia qualitativa para a comparação das alternativas regulatórias 1 e 2, inserido nas páginas 196 e 197).

10. *Sugere-se à GGTAB incrementar a descrição dos impactos com os ganhos quantificáveis para o sistema com a adoção de uma ou outra alternativa regulatória, bem como com os custos para o setor público se organizar para*

atender uma alternativa regulatória que lhe imponha reorganização de estrutura, adoção de novas ações fiscalizatórias, desenvolvimento de estruturas ainda não existentes para monitoramento laboratorial e outras ações de pós-mercado, por exemplo, conforme tratado no tópico II-c; (sugestão acatada pela GGTAB por meio da descrição mais detalhada dos custos e ganhos das 2 alternativas. Foram inseridas informações complementares no item *VII - Exposição dos possíveis impactos das alternativas identificadas*, dentre elas as que tratam da dificuldade de quantificar custos e ganhos - páginas 187 a 193).

11. *Sugere-se que a área técnica avalie a possibilidade de dotar os indicadores de monitoramento propostos com os elementos dispostos na tabela extraída do Guia para elaboração de AIR do Ministério da Economia, conforme indicado no tópico III-b deste documento;* (sugestão acatada parcialmente pela GGTAB por meio da complementação do *Quadro 27 – Plano de ação para a implementação da alternativa 2 - ações, responsáveis e indicadores,* com a inserção de indicadores e formas de mensuração. Maiores detalhamentos neste plano de ação somente serão possíveis a partir de acordos com cada área ou órgão responsável pela realização das atividades previstas. Além dos indicadores para a verificação do cumprimento de cada ação prevista, foram inseridos indicadores macro no *Quadro 26 – Indicadores das prevalências de uso de dispositivos no Brasil,* uma vez que a redução da prevalência do uso dos DEF é um dos maiores objetivos deste planejamento).

3. Conclusão

Após a realização das alterações descritas, a GGTAB concluiu o *Relatório preliminar de análise de impacto regulatório sobre Dispositivos eletrônicos para fumar* (SEI 1678796), o qual será remetido à Terceira Diretoria para a decisão acerca da submissão ou não deste documento à etapa de Tomada pública de subsídios (TPS).

Documento assinado eletronicamente por **Gloria Maria de Oliveira Latuf**, **Assessor(a)**, em 22/11/2021, às 13:20, 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.

Documento assinado eletronicamente por **Luiz Bernardo Marques Viamonte**, **Gerente-Geral de Registro e Fiscalização de Produtos Fumígenos Derivados ou Não do Tabaco**, em 22/11/2021, às 14:47, 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 **1676132** e o código CRC **E4F42922**.

Referência: Processo nº 25351.911221/2019-74

SEI nº 1676132

DESPACHO Nº 296/2021/SEI/GGTAB/DIRE3/ANVISA

Processo nº 25351.911221/2019-74

Interessado: Terceira Diretoria

Assunto: **Encaminhamento da Nota técnica nº 53/2021 e do Relatório preliminar de avaliação de impacto regulatório sobre os DEF**

À DIRE3,

Encaminho a NOTA TÉCNICA Nº 53/2021/SEI/GGTAB/DIRE3/ANVISA (1676132) com o detalhamento das adequações realizadas pela GGTAB no Relatório preliminar de avaliação de impacto regulatório sobre os Dispositivos Eletrônicos para Fumar - DEF, após o recebimento das sugestões e recomendação feitas pela Gerência de Análise de Impacto Regulatório (GEAIR/GGREG), que analisou a coerência e conformidade do referido relatório.

Envio portanto o Relatório Preliminar de Análise de Impacto regulatório sobre os DEF (SEI 1678796) elaborado e ajustado pela área técnica, para conhecimento e decisão sobre as próximas etapas do processo regulatório em andamento.

Como sugestão, diante da complexidade e sensibilidade do tema, recomendo que o referido relatório seja submetido à etapa de Tomada pública de subsídios (TPS), na qual poderá ser tornar público para o conhecimento de todos os atores envolvidos e manifestações quanto ao seu conteúdo, inclusive com o envio de novas evidências.

É importante salientar que existe em curso processos recursais contra o indeferimento de registro do produto *Heets*, publicado pela GGTAB por meio da Resolução RE nº 884, de 26 de fevereiro de 2021, que se encontram atualmente em fase de 2ª instância, com prazo final para manifestação da Anvisa em 20/01/2022, conforme Despacho nº 132, de 15 de setembro de 2021. Tendo em vista que a primeira DICOL do ano de 2022 está

programada para o dia 26/01/2022, a última DICOL possível para o julgamento dos referidos recursos seria a ROP programada para o dia 15/12/2021.

Diante disso, entendemos ser importante a publicização do relatório de AIR o mais breve possível, por meio de TPS, para que todos os interessados tenham conhecimento, mas principalmente para que os diretores da agência possam conhecer o referido documento e assim terem mais informações técnicas sobre os DEF, o que inclui os produtos de tabaco aquecido.

Atenciosamente,

Documento assinado eletronicamente por **Luiz Bernardo Marques Viamonte**, **Gerente-Geral de Registro e Fiscalização de Produtos Fumígenos Derivados ou Não do Tabaco**, em 22/11/2021, às 14:48, 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 **1676795** e o código CRC **7E92F48F**.

Relatório Preliminar de Análise de Impacto Regulatório sobre os Dispositivos Eletrônicos para Fumar

Brasília – novembro de 2021

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

Agência Nacional de Vigilância Sanitária - Anvisa

Sumário

IDENTIFICAÇÃO DA AIR 5

SUMÁRIO EXECUTIVO 6

SIGLAS 9

QUADROS 11

FIGURAS 12

GRÁFICOS 12

I. Identificação do problema regulatório 14

Contextualização 14

Árvore de Problemas 17

Convenção Quadro para o Controle do Tabaco (CQCT) 23

Organização Mundial da Saúde 30

Política Nacional de Controle do tabagismo 36

a) Comissão Nacional para Implementação da Convenção – Quadro para o Controle do Tabaco 36

b) Política Nacional de Controle do Tabagismo 36

c) Plano de Ações Estratégicas para o Enfrentamento das Doenças Crônicas não Transmissíveis 37

d) Agenda 2030 37

e) MPOWER 38

f) Custo do Tabagismo 40

Prevalência do tabagismo no Brasil 41

Prevalência dos DEF no Brasil 41

Produtos 43

Toxicidade 43

Intoxicação 43

Diversidade de produtos – marcas e aditivos 45

Iniciação 49

Recaída ao tabagismo 51

Uso de drogas ilícitas 51

Dependência 52

Redução de risco/danos 54

Risco populacional 57

Percepção dos riscos 58

Renormalização do ato de fumar 61

Danos à saúde 62

Epidemia de EVALI e outros agravos pulmonares 63

Casos de EVALI no Brasil 65

Sars-Cov-2 66

Mercado e lucros 68

Cessação 70

Tratamento do tabagismo no Brasil 71

Uso dual 71

Promoção, publicidade e propaganda 73

Estratégias promocionais 74

Mídia impressa e eletrônica no Brasil 74

Lobby da Indústria do Tabaco 76

Foundation for a Smoke free world 76

Marketing durante a Pandemia de Covid-19 77

Marketing 81

Descumprimento da proibição de venda a menores 91

Mídias Sociais 92
Interferências da IT 95

Pareceres Externos sobre os DEF 100
Instituições Internacionais 101
a) Johns Hopkins University (JHU) 101
Tema: Cenário regulatório internacional para cigarros eletrônicos e produtos de tabaco aquecido 101
b) Universidade da Califórnia em São Francisco (UCSF) 103
Tema: DEF e redução de danos 103
c) Centers for Disease Control and Prevention 104
Tema: Uso dos DEF e uma possível correlação com morbi/mortalidade causada por doenças infectocontagiosas, dentre elas a COVID-19 104
d) Organização Panamericana da Saúde 105
Tema: Riscos e impactos de uma eventual autorização de registro dos DEF no Brasil 105
Instituições Nacionais 111
a) Centro de Estudos sobre Tabaco e Saúde 111
Tema: Estratégias da Indústria do Tabaco quanto aos Dispositivos Eletrônicos para Fumar (DEF) no Brasil 111
b) Universidade de São Paulo (USP) 113
Tema: Dispositivos Eletrônicos para fumar 114
Tema: Toxicidade associada às substâncias contidas nos refis e nas emissões dos dispositivos eletrônicos para fumar. 115
Tema: Riscos e impactos à saúde associados ao uso dos Dispositivos Eletrônicos para fumar 116
Tema: Segurança de equipamentos, refis e demais componentes dos Dispositivos Eletrônicos para Fumar 118
Tema: Perfil epidemiológico de usuários dos dispositivos eletrônicos para fumar 119
Tema: Iniciação ao tabagismo e ao uso de outras drogas relacionados aos Dispositivos Eletrônicos para Fumar (DEF) 120
Tema: Cessação e/ou recaída ao tabagismo por meio do uso de dispositivos eletrônicos para fumar 123
Tema: Dispositivos Eletrônicos para Fumar – Cigarros de Tabaco Aquecido 124
Tema: Dispositivos Eletrônicos para Fumar – Perfil Epidemiológico (meta-análise) 129
Tema: Dispositivos Eletrônicos para Fumar – COVID-19 e outras doenças infecciosas transmissíveis 131

II. Identificação dos agentes ou grupos afetados pelo problema regulatório 133
Mapa dos agentes afetados 133
Agentes afetados/interessados e sua relação com os DEF 133

III. Identificação da fundamentação legal 136
Manifestações quanto à regulamentação dos DEF no Brasil 137
Órgãos Governamentais 137
a) Instituto Nacional de Câncer José Alencar Gomes da Silva (INCA): 137
Sociedade Civil 139
a) ACT Promoção da Saúde 139
b) ACT e Associação Médica Brasileira (AMB) 140
c) ACT, AMB e Fundação do Câncer 140
d) Associação Médica Brasileira (AMB) 141
e) International Union Against Tuberculosis and Lung Disease - *The Union* 141
f) *Johns Hopkins* e *The Union* 142
g) *Campaign for Tobacco Free Kids* / *The Union* / *Fundación Interamericana del Corazón* / *Corporate Accountability* 143
h) *Tobacco Harm Reduction* Brasil (THR) 143
Setor Regulado 145
a) BAT Brasil 145
b) Philip Morris Brasil 146
Projetos de Lei em Tramitação no Congresso Nacional 148

IV. Definição dos objetivos a serem alcançados 148
Priorização dos objetivos 149

Alinhamento dos objetivos da AIR e do Plano Estratégico 2020-2023 da Anvisa 150

V. Mapeamento da Experiência Internacional 150
Regulamentação Internacional 150
Consulta Institucional sobre a Regulamentação dos DEF 163
Ações governamentais internacionais 164
Prevalência Internacional 165

VI. Descrição das possíveis alternativas para o enfrentamento do problema regulatório 182
Impactos de um Cenário de Registro dos DEF 182
Alternativa 1 186
Alternativa 2 186

VII. Exposição dos possiveis impactos das alternativas identificadas 187

VIII. Comparação das alternativas 193

X. Participação Social 197
Plano de Participação Social 197
Audiências Públicas 198
Consultas Dirigidas 204

XI. Estratégia de implementação, monitoramento e avaliação 210
Plano de ação para implementação da Alternativa 2 211

X. Identificação e definição de efeitos e riscos 216

Anexo I 219

Anexo II 222

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS 239

IDENTIFICAÇÃO DA AIR

Macrotema

Tabaco

Tema

Projeto Regulatório nº 16.4 – Regularização de Produtos Fumígenos - Agenda Regulatória 2021-2023

Unidade Responsável

Gerência-Geral de Registro e Fiscalização de Produtos Fumígenos Derivados ou não do Tabaco

Data de conclusão do documento

18/11/2021

RESPONSÁVEL PELA ELABORAÇÃO

- Glória Maria de Oliveira Latuf - Assessora

SUMÁRIO EXECUTIVO

Problema regulatório

O problema regulatório foi definido 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 neste processo de AIR. Destaca-se o *marketing* dos DEF dirigido a jovens e adolescentes, com a consequente experimentação e iniciação do uso destes produtos; o cenário internacional com a explosão de uso destes produtos 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.

Objetivo geral

- Proteger a população dos riscos e agravos associados ao uso dos Dispositivos Eletrônicos para Fumar (DEF)

Objetivos específicos

- Impedir o aumento do tabagismo e o consumo de drogas ilícitas 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 o processo regulatório e a população das interferências indevidas da IT;
- Informar a população sobre os riscos comprovados associados aos DEFS.

Possíveis alternativas para o enfrentamento do problema

Alternativa 1: Manutenção do texto e das proibições estabelecidas pela RDC nº 46/2009, **sem** a implementação de ações adicionais não normativas.

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.

Alternativa sugerida e justificativa

A Alternativa 2 é a sugerida, uma vez que colaborará com a proteção da população quanto aos riscos acarretados pelo uso dos DEF, em especial de crianças e adolescentes e com a redução da oferta e demanda por DEF, evitando que haja o aumento do uso destes produtos e, consequentemente, do tabagismo.

Possíveis impactos da solução sugerida

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 impacta 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 e o aumento dos lucros, como ocorrido em diversos países.

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), espera-se uma 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 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, 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.

Ainda com relação ao Setor Saúde, impactos que devem ser avaliados consistem no 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 (SINITOX), mensuração da eficácia das campanhas adotadas, continuidade das pesquisas sobre prevalência, dentre outras.

Esta Alternativa também teria um impacto positivo junto à 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. São pontuados alguns custos, a depender das atribuições regimentais, dentre elas a revisão do texto normativo, o aumento das ações de fiscalização e das medidas de conscientização da população (em especial crianças e adolescentes) e do setor regulado e a realização de treinamentos para fiscais sanitários e outros profissionais envolvidos na implementação das medidas regulatórias não normativas. Além disso, é fundamental que haja articulação com outros órgãos para o avanço ao combate ao comércio ilícito, tais como Secretaria Nacional Antidrogas (SENAD), CONASS E CONASEMS, Receita Federal e Secretarias da Fazenda de Estados e Municípios, Órgãos Policiais, Ministério Público, da Justiça, da Educação, dentre outros. O benefício esperado está na 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, deverá intensificar a 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 a atos criminosos relacionados aos DEF, uma vez que o comércio ilegal destes dispositivos fere o art 6º, inciso I do Código de Defesa do Consumidor (Lei nº 8.078/90).[1]

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. 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; Assessoria Internacional da Anvisa (AINTE) - discussões internacionais para o cumprimento do Decreto nº 9.516/2018, que promulgou o Protocolo para Eliminar o Comércio Ilícito de Produtos de Tabaco, de 12 de novembro de 2012; Gerência Geral de Portos Aeroportos e Fronteiras da Anvisa (GGPAF) – revisão de normativa (RDC nº 81/2008) para a fiscalização efetiva de produtos fumígenos nas fronteiras; Gerência Geral de Monitoramento da Anvisa (GGMON - inclusão dos DEF nos sistemas de monitoramento; 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; 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.[1] 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.

SIGLAS

ACT- BR = Aliança para o Controle do Tabagismo

AIR = Análise de Impacto Regulatório

AMB = Associação Médica Brasileira

ANVISA = Agência Nacional de Vigilância Sanitária

Art. ou art. = Artigo

BAT = *British American Tobacco*

CBD = canabidiol

CDC = *Center of Desease Control and Prevention*

CE = Cigarro eletrônico

CEO = *Chief Executive Officer*

CETAB = Centro de Estudos sobre Tabaco e Saúde

CFTFK = *Campaing for tobacco free kids*

COP = *Conference of Parts*

CONICQ = Comissão Nacional de Implementação da Convenção Quadro

CQCT = Convenção Quadro para o Controle do Tabaco

CTCRE = Center for Tobacco Control and Education

DCNT = Doenças Crônicas não Transmissíveis

DEF = Dispositivo Eletrônico para Fumar

DIRE3 = Terceira Diretoria

EC = Ensaio clínico

EMA = *European Medicine Agency*

ENDS = *Electronic Nicotine Delivery Systems*

ENNDS = *Electronic Non Nicotine Delivery Systems*

ENSP = Escola Nacional de Saúde Pública

EVALI = *Electronic or Vaping Acute Lung Injury*

EUA = Estados Unidos da América

FCTC = *Framework Convention for Tobacco Control*

FDA = *Food and Drug Administration*

FIOCRUZ = Fundação Oswaldo Cruz

GGREG = Gerência Geral de Regulamentação

GGTAB = Gerência Geral de Registro e Fiscalização de Produtos Fumígenos Derivados ou não do Tabaco

JHU = *Johns Hopkins University*

IECS = *Instituto de Efectividad Clinica y Sanitaria*

IGTC = *Institute for Global Tobacco Control*

INCA = Instituto Nacional de Câncer José Alencar Gomes da Silva

IT = Indústria do Tabaco

JTI = *Japan Tobacco International*

MPOWER = *monitoring, protect, offer,warn, enforce, raise*

MRTP = *Modified Risk Tobacco Product*

NHS = *National Health System*

HNB = *Heat not burn*

HTP = *Heated Tobacco Products*

OMS = Organização Mundial da Saúde

ONG = Organização não Governamental

ONU = Organização das Nações Unidas

OPAS = Organização Pan Americana da Saúde

OS = Ordem de Serviço

PeNSE = Pesquisa Nacional de Saúde do Escolar

PHE = *Public Health England*

PL = Projeto de Lei

PLS = Projeto de Lei do Senado

PMB = Philip Morris Brasil

PMI = *Philip Morris International*

PMS = *Postmarket Surveillance Studies*

PMTA = *Premarket Tobacco Product Application*

PNCT = Programa Nacional de Controle do Tabagismo

PNS = Pesquisa Nacional de Saúde

PUC = Pontifícia Universidade Católica

RDC = Resolução da Diretoria Colegiada

SBPT = Sociedade Brasileira de Pneumologia e Tisiologia

SEACTA = *South East Tobacco Industry Inteference Index*

SINITOX = Sistema Nacional de Informações Tóxico-Farmacológicas

SUS = Sistema Único de Saúde

TCORS = *Tobacco Centers for Regulatory Science*

TED = Termo de execução descentralizada

TGA = *Therapeutic Goods Administration*

THC = tetraidrocanabinol

TobLabNet = *Tobacco Laboratory Network*

TPD = *Tobacco Products Directive*

TRN = Terapia de Reposição de Nicotina

UCSF = Universidade da Califórnia em São Francisco

UFRJ = Universidade Federal do Rio de Janeiro

USP = Universidade de São Paulo

WHO = *World Health Organization*

QUADROS

Quadro 1: Marcas de ENDS e HTP de empresas de tabaco 15

Quadro 2: Causas raízes e consequências 22

Quadro 3: Prevalência de substâncias químicas em categorias de aditivos 47

Quadro 4 – Diferença entre os valores de alcatrão e nicotina informados nas embalagens aferidos sem o bloqueio das perfurações dos filtros, com 50 % das perfurações bloqueadas e com o bloqueio total das perfurações. 56

Quadro 5 – Notificações de EVALI no Brasil 65

Quadro 6 - Instituições e Pareceres elaborados 100

Quadro 7 - Perguntas realizadas e qualidade das evidências encontradas (DEF) 114

Quadro 8 - Perguntas realizadas e qualidade das evidências encontradas (toxicidade) 115

Quadro 9 - Perguntas realizadas e qualidade das evidências encontradas (riscos e impactos à saúde) 116

Quadro 10 - Perguntas realizadas e qualidade das evidências encontradas (segurança de equipamentos e refis) 118

Quadro 11 - Perguntas realizadas e qualidade das evidências encontradas (perfil epidemiológico) 119

Quadro 12 - Perguntas realizadas e qualidade das evidências encontradas (iniciação ao tabagismo e outras drogas) 121

Quadro 13 - Perguntas realizadas e qualidade das evidências encontradas (cessação e/ou recaída ao tabagismo) 123

Quadro 14 - Perguntas realizadas e qualidade das evidências encontradas (tabaco aquecido).....125
Quadro 15 - Perguntas realizadas e qualidade das evidências encontradas (perfil epidemiológico – meta-análise) 130
Quadro 16 - Perguntas realizadas e qualidade das evidências encontradas (Covid-19 e outras doenças infecciosas).....132
Quadro 17 - Priorização dos objetivos utilizando-se a matriz GUT 149
Quadro 18 – Prevalência e intervalo de confiança (95%) do consumo atual de cigarros eletrônicos e do consumo de cigarros convencionais entre os jovens da Região das Américas, dados da pesquisa mais recente. 166
Quadro 19 – crianças e jovens que já experimentaram cigarros eletrônicos – Canadá.....168
Quadro 20 – crianças e jovens que usaram cigarros eletrônicos nos últimos 30 dias - Canadá 168
Quadro 21 – Países e prevalências de uso de cigarros eletrônicos por jovens 179
Quadro 22– Países e prevalências de uso de cigarros eletrônicos por adultos.....181
Quadro 23 – Alternativa 1 – agentes afetados e impactos identificados.....187
Quadro 24 – Alternativa 2 – agentes afetados e impactos identificados.....188
Quadro 25 - Comparação das Alternativas.....194
Quadro 26 – Indicadores das prevalências de uso de dispositivos no Brasil.....211
Quadro 27 – Plano de ação para a implementação da alternativa 2 - ações, responsáveis e indicadores ...211
Quadro 28 – Identificação, análise e avaliação dos riscos da alternativa 2 216

FIGURAS

Figura 1 – Árvore de problemas inicial.....18
Figura 2 – Árvore de problemas consolidada.....20
Figura 3 - Roda de classificação de aditivos em e-líquidos.....46
Figura 4 - Sal benzoato de nicotina: ácido benzoico e nicotina em base livre 53
Figura 5 – Publicação de conteúdo patrocinado pela Philip Morris Brasil na Folha de São Paulo 75
Figura 6 – Mapa de atores afetados pelo problema 133
Figura 7 – Objetivo geral e específicos.....149
Figura 8 - Linha do tempo da regulamentação de cigarros eletrônicos com nicotina e produtos de tabaco aquecido nos EUA.....160

GRÁFICOS

Gráfico 1 - Tendência global da prevalência do uso de tabaco, por sexo 32
Gráfico 2 - Tendência global de uso de tabaco por idade, em homens 32
Gráfico 3 - Tendência de uso atual de tabaco em pessoas maiores de 15 anos 33

Gráfico 4 - Número de casos de exposições reportadas aos Centros Australianos de.....44

Informação sobre Envenenamento, por ano e estado.....44

Gráfico 5 - Distribuição de subcategorias (ou seja, sabores específicos de e-líquido) dentro de cada uma das principais categorias de sabor da roda de sabor e-líquido.....47

Gráfico 6 – Percentual de fumantes que reportaram várias razões para uso de cigarros eletrônicos 59

Gráfico 7 – Percentual de fumantes que acreditam que os cigarros eletrônicos são menos danosos ou igual/mais danosos do que os cigarros regulares, por onda 60

Gráfico 8 - Mercado Americano de cigarros eletrônicos e *vape*, por produto, 2016 – 2028 (Bilhões de dólares).....69

Gráfico 9 – Produtos aceitos pelo FDA para revisão 69

Gráfico 10 - Volume de pesquisas na internet relativas ao produto iQOS, após programa de TV.....82

Gráfico 11- Prevalência atual de uso de cigarro eletrônico entre jovens em países selecionados de média e baixa renda.....141

Gráfico 12 – Prevalência de uso de cigarros eletrônicos por estudantes dos ensinos fundamental e médio nos EUA – 2011 a 2019.....169

Gráfico 13 – Prevalência de uso de cigarros eletrônicos por estudantes dos ensinos fundamental e médio nos EUA – 2011 a 2020.....170

Gráfico 14 – Uso de cigarros eletrônicos por estudantes dos ensinos fundamental e médio nos EUA - 2020 170

Gráfico 15 – Prevalência de uso de cigarros eletrônicos entre jovens em 65 países.....178

Gráfico 16 – Prevalência de uso de cigarros eletrônicos entre adultos em 42 países 180

Gráfico 17 - Resultados de partipação na Consulta Dirigida de Empresas que comercializam DEF em outros países.....205

Gráfico 18 - Resultados de partipação na Consulta Dirigida dos Gestores do Sistema Nacional de Vigilância Sanitária 208

Gráfico 19 - Resultados de partipação na Consulta Dirigida dos Pesquisadores de Instituições de Ensino, Pesquisa e Órgãos Governamentais.....210

I. Identificação do problema regulatório

Contextualização

O desenvolvimento de novos produtos pela Indústria do Tabaco (IT) não é recente, tentativas de lançamento de novos produtos de tabaco ocorrem desde a década de 80. Nesta época foram lançados produtos de tabaco aquecido, com alegações das empresas fabricantes de que seriam produtos com menos riscos e que causariam menos danos à saúde. No Anexo I é possível verificar os produtos comercializados e descontinuados ao longo dos anos.

Posteriormente, em 2003, foram desenvolvidos primeiramente na China, os cigarros eletrônicos com refis líquidos, que tiveram grande crescimento ao longo dos anos. Inicialmente comercializados com a alegação de que ajudariam as pessoas a pararem de fumar e que causariam menos riscos à saúde da população, foram sendo amplamente disseminados e promovidos pela IT, atingindo vários públicos, não somente as pessoas que desejavam parar de fumar.

Inicialmente, os cigarros eletrônicos com refis líquidos tinham sistema fechado e eram descartáveis (1ª geração), não permitindo a customização de seus conteúdos pelos usuários, entretanto, ao longo dos anos foram sendo desenvolvidos novos dispositivos. Além do sistema fechado, a 2ª 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.[i]

Após esta etapa, foram lançados os cigarros eletrônicos em modelos tanque (3ª geração), que além de permitirem a manipulação do conteúdo do e-líquido, permite 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" (4ª 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, como descrito no item "Dependência" deste Relatório.

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, dentre elas a maconha.

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 e, como os cigarros eletrônicos com refis líquidos, tem chamado a atenção da comunidade científica, autoridades sanitárias e organismos internacionais.

[1] Tradução livre da definição de *e-líquido* pelo CDC: "líquido convertido em aerosol por um cigarro eletrônico ou produto "vaping". É tipicamente uma mistura de água, aditivos flavorizantes, níveis de nicotina, *cannabis* (THC, CBD), propilenoglicol (PG) ou glicerina vegetal (VG)". Disponível: https://www.cdc.gov/tobacco/basic_information/e-cigarettes/pdfs/ecigarette-or-vaping-products-visual-dictionary-508.pdf, acesso em 30/06/2021.

O relatório da *Southeast Asia Tobaco Control Alliance* (SEATCA)[2], publicado em 2020[ii], monitorou a situação das marcas de cigarros eletrônicos e produtos de tabaco aquecido das maiores fabricantes, disponíveis nos países asiáticos. Alguns exemplos de marcas de DEF do tipo tabaco aquecido estão listados no anexo 1.

Quadro 1: Marcas de ENDS e HTP de empresas de tabaco

Company	ENDS brands	HTP brands
Philip Morris International (PMI)	Nicocig, Vivid, IQOS MESH	IQOS, TEEPS
Altria/Philip Morris USA	Mark Ten,* Green Smoke,* owns 35% of Juul	sells PMI's IQOS in USA
British American Tobacco (BAT)	Vype, Chic, VIP, Ten Motives	glo, glo iFuse
Japan Tobacco International (JTI)	Logic, Ploom	Ploom Tech, Ploom Tech+, Ploom S
Imperial Brands	blu	Pulze
RJ Reynolds (owned by BAT)	Vuse	Revo,* Eclipse*

*Discontinued

Fonte: *Today's teens, tomorrow's customers: Baiting youths with new tobacco products to create a new generation of addicts*.[iii]

Em 2009, a Anvisa publicou a Resolução da Diretoria Colegiada - RDC nº 46, de 28 de agosto de 2009[iv], que proibiu a comercialização, a importação e a propaganda de quaisquer dispositivos eletrônicos para fumar, conhecidos como cigarros eletrônicos, e-cigaretes, eciggy, ecigar, entre outros, especialmente os que aleguem substituição de cigarro e similares no hábito de fumar, ou objetivem alternativa ao tratamento do tabagismo. Essa decisão se baseou na ausência de dados científicos que comprovassem as alegações atribuídas a esses produtos.

Desde a publicação do citado ato 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. Até o momento, ainda restam incertezas relativas ao uso e ao risco atribuído a esses dispositivos.

A Gerência-Geral de Registro e Fiscalização de Produtos Fumígenos Derivados ou não do Tabaco da Anvisa (GGTAB) participou da revisão técnica da publicação "*Cigarros Eletrônicos: o que sabemos?*"[v]. Tal documento reuniu informações sobre a composição do vapor e os danos à saúde, bem como sobre o papel destes produtos na redução de danos e no tratamento da dependência de nicotina. A publicação, lançada em dezembro de 2016, foi produzida a partir de uma parceria entre o Instituto Nacional de Câncer José Alencar Gomes da Silva (INCA) e o Ministério da Saúde (MS).

Foram realizados diálogos setoriais, consultas ao Sistema Nacional de Vigilância Sanitária (SNVS) e consultas pública e interna na Anvisa para a elaboração da agenda regulatória (AR) 2017-2020, que culminou com a inserção do tema na AR 2017-2020[vi]. O tema Novos Produtos, que englobou os Dispositivos Eletrônicos

[2] A SEATCA é um centro de pesquisa não governamental que colabora com a OMS e a FCTC https://www.who.int/fctc/implementation/resources/List_organizations_updated_6_5_2014.pdf?ua=1

para Fumar, foi inserido inicialmente no item 11.4 da Agenda Regulatória 2017/2020 da Anvisa[3]. Na consulta interna às áreas gerais da Anvisa, assim como na consulta dirigida ao SNVS, não houve manifestações, entretanto, na consulta interna a determinadas unidades organizacionais foram apontadas questões regulatórias que poderiam vir a ser discutidas. Como resultado do diálogo setorial foram recebidas 2 manifestações, sendo uma delas do setor regulado, indicando a necessidade de revisão do tema. Diante destas consultas, e tendo como base a análise multicritério, os DEF foram incluídos no grupo dos temas com inclusão aconselhável na Agenda Regulatória 2017/2020.

Em 11/04/2018 a Anvisa organizou um Painel para a discussão dos dispositivos eletrônicos para fumar (DEF)[vii]. Tal evento ocorreu no auditório da Anvisa em Brasília e contou com a participação de atores envolvidos com questões referentes aos Dispositivos Eletrônicos para Fumar: do setor regulado, de diversos órgãos envolvidos na redução do tabagismo no Brasil, de pesquisadores nacionais e internacionais, da sociedade civil organizada, de Parlamentares e demais autoridades, bem como da Chefe do Secretariado da Convenção Quadro para o Controle do Tabaco da Organização Mundial da Saúde (CQCT), documento internalizado pelo Brasil por meio do Decreto nº 5.658/2006[viii].

Em 2019 foram iniciadas as discussões formais relativas ao tema 11.3 da Agenda Regulatória. Tal priorização foi dada conforme definição da Terceira Diretoria (DIRE3), sinalizada no Despacho nº 16/2019/SEI/DIRE3/ANVISA (25351.944735/2018-25) e reiterada em reuniões entre o Diretor Supervisor e a equipe gerencial da GGTAB. À época, optou-se por conduzir o processo regulatório em consonância com as diretrizes do novo modelo regulatório da Anvisa, estabelecido por meio da Portaria nº 1.741, de 12/12/2018[ix] e detalhado na Orientação de Serviço nº 56, de 18/12/2018[x].

Em 04/06/2019 a Anvisa publicou o Termo de Abertura do Processo Administrativo de Regulação (TAP) nº 22, que formalizou o início das discussões regulatórias relacionadas aos dispositivos eletrônicos para fumar. Desde então, foram realizadas as seguintes etapas: elaboração do plano de participação social; realização de duas 2 audiências públicas – Brasília (08/08/2019) e Rio de Janeiro (27/08/2019); avaliação da qualidade das evidências apresentadas por ocasião das audiências (Fiocruz-Brasília); solicitação de 15 pareceres externos e independentes sobre temas relativos aos DEF (OPAS, USP, UCSF/EUA, CETAB/ENSP/Fiocruz, JHU e CDC/EUA); 3 consultas dirigidas em março/abril 2021 (Empresas que comercializam DEF no exterior, SNVS e Pesquisadores de Instituições de Ensino, Pesquisa e Órgãos governamentais) e desenho e tratativas para realização de grupo focal em parceria com a UFRJ (Processo SEI nº 25351.938902/2020-13).[4] Também foram realizadas 11 oficinas com representantes da Gerência de Análise de Impacto Regulatório (GEAIR/GGREG) para execução de todas as fases da AIR, desde a identificação do problema regulatório até a comparação das alternativas regulatórias para o atingimento dos objetivos regulatórios definidos pela GGTAB para o tema em questão.

Em 2021, a Anvisa publicou a Portaria nº 162, de 12 de Março de 2021, que dispõe sobre a melhoria regulatória no âmbito da Anvisa, revogando a Portaria nº 1741/2018; e a Orientação de Serviço nº 96, de 12 de março de 2021, que dispõe sobre o fluxo para a elaboração e a deliberação de instrumentos regulatórios, revogando a Orientação de Serviço nº 56/2018. Este Relatório de AIR está em consonância com as determinações e modelos estabelecidos por estas novas Portaria e Orientação de Serviço.

[3] Lista de temas da AR 2017-2020: http://antigo.anvisa.gov.br/documents/33880/3960458/GUT/2f417008-ac49-44c8-86a7-30fe4976bb6d

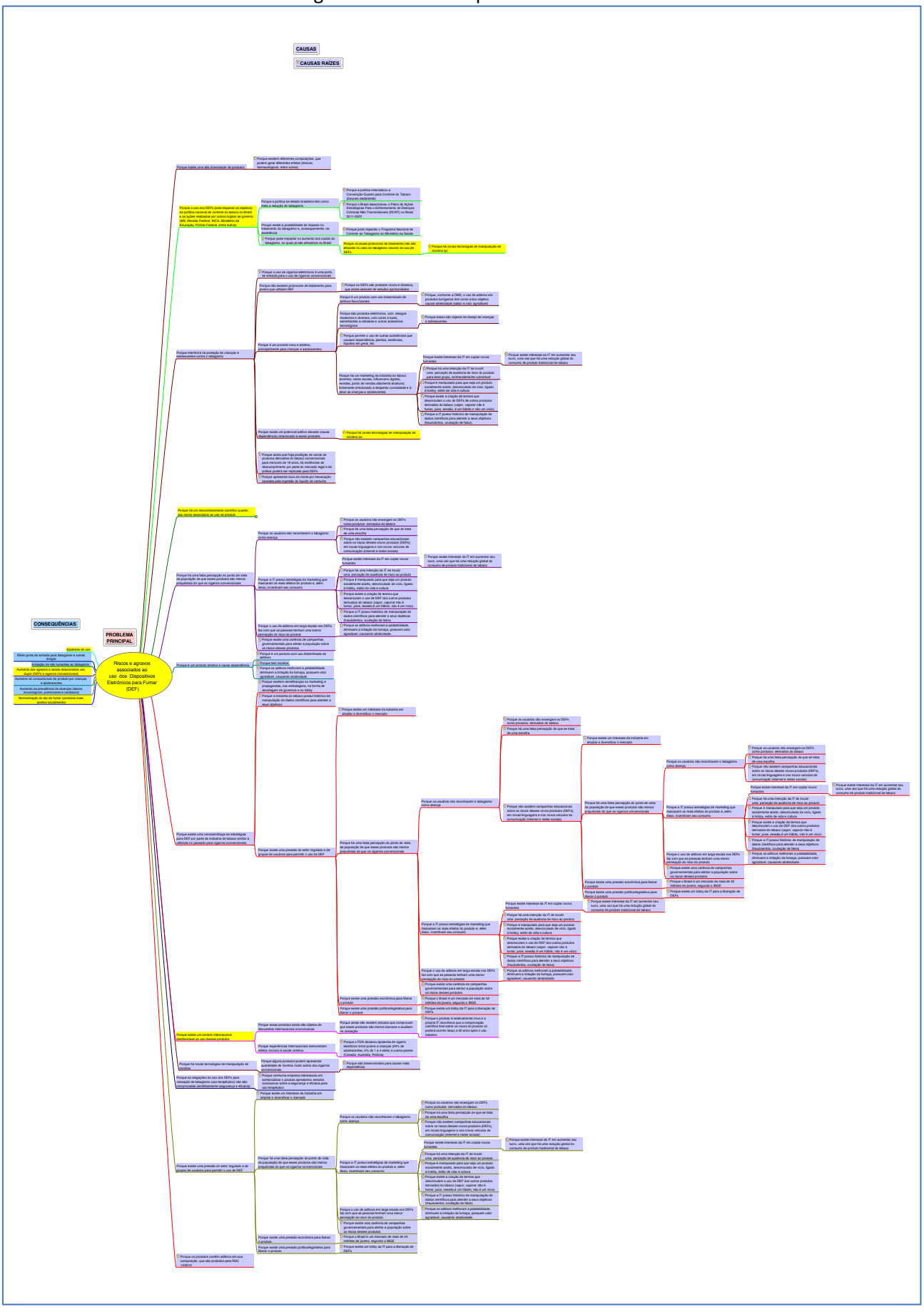
[4] Processo Regulatório dos Dispositivos Eletrônicos para Fumar (DEF), atualizado em 13/04/2021: https://www.gov.br/anvisa/pt-br/assuntos/regulamentacao/agenda-regulatoria/2017-2020/temas/tabaco/arquivos/11-3.pdf

Árvore de Problemas

Para a identificação do problema regulatório, de suas causas e consequências, nos períodos de 20 a 22/03 e de 02 a 03/05/2019, foram realizadas Oficinas com a participação de técnicos da GGTAB e da Gerência-Geral de Regulamentação e Boas Práticas Regulatórias (GGREG) com o objetivo de conhecer o novo Mapa do Processo Regulatório e de construir a árvore de problemas referente ao processo regulatório dos Dispositivos Eletrônicos para Fumar (DEF). A construção da árvore de problemas é uma ferramenta muito útil para o diagnóstico e análise do problema a ser tratado no processo regulatório. Para a construção da árvore de problemas foram utilizados os seguintes métodos: *brainstorming*, diagrama de afinidade e método dos 5 porquês.

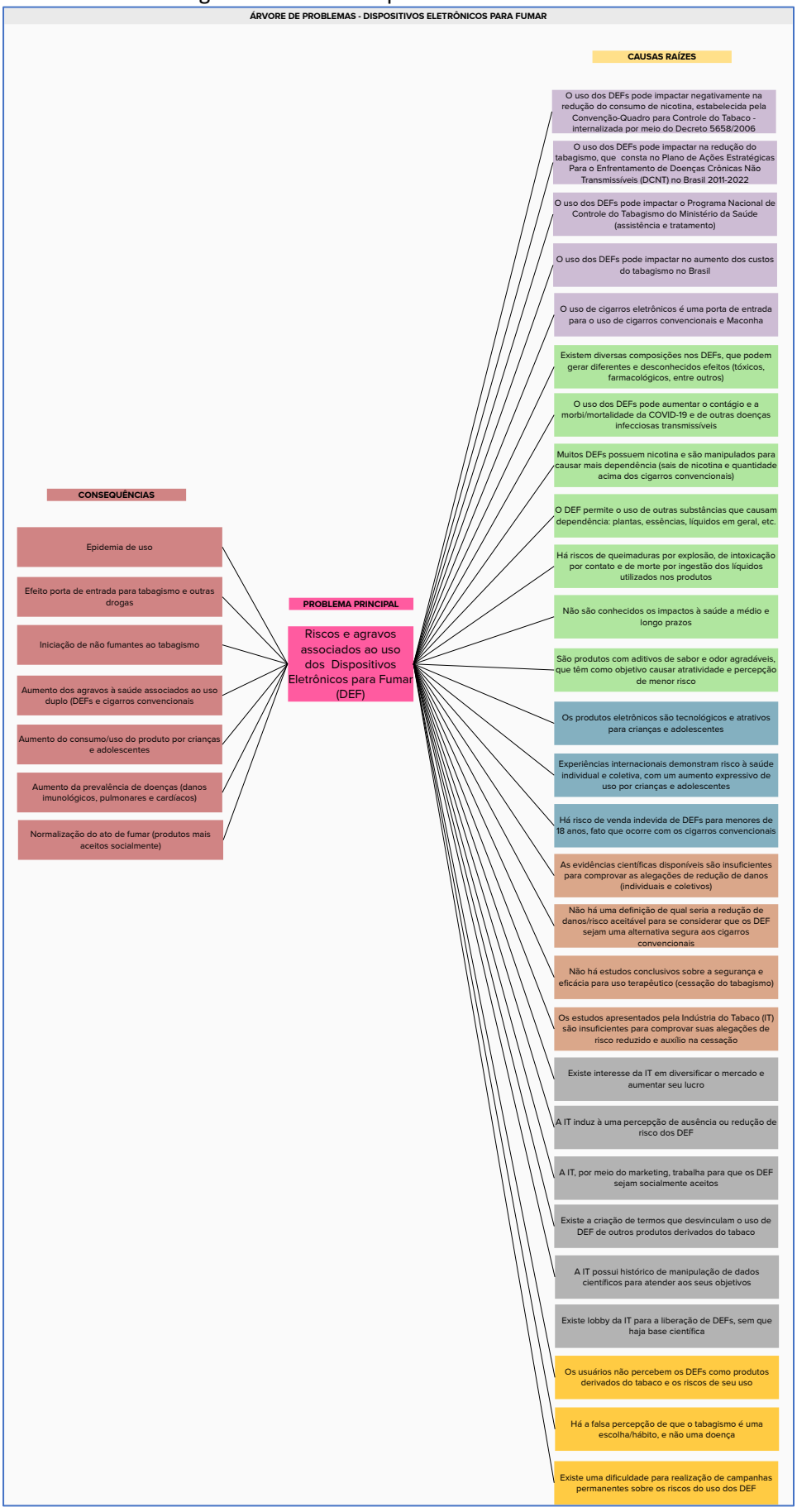
A árvore de problemas construída inicialmente apresentou diversas ramificações de causas, algumas inclusive se repetindo em temas distintos. Desta forma, para uma melhor organização e visualização das causas raízes foi realizada uma avaliação e consolidação da árvore, sem que houvesse prejuízo de seu conteúdo.

Figura 1 – Árvore de problemas inicial



Segue também a árvore de problemas para o processo regulatório, após consolidação, com a definição do problema regulatório, das causas raízes e das consequências:

Figura 2 – Árvore de problemas consolidada



É importante esclarecer que quando descreve-se ações atribuídas à “indústria do tabaco”, tais como fomentar equivocadamente a perceção de ausência de risco para seus produtos; as pressões e o lobby para a aprovação dos DEF; a manipulação da ciência e dos dados científicos e as ações de *marketing* para promover a aceitação social, dentre outras, existe uma vasta gama de evidencias cientificas e jurídicas destes comportamentos por parte de grandes do setor, e estas são apresentadas ao longo deste relatório. Entretanto, há que se destacar que existem algumas empresas que atuam dentro das regras estabelecidas, não praticando ações ilegais ou antiéticas relacionadas aos seus produtos.

Conforme apresentado acima, o problema regulatório identificado ficou assim definido: “Riscos e agravos associados ao uso dos Dispositivos Eletrônicos para Fumar - DEF.” Foram identificadas 28 (vinte e oito) causas raízes deste problema regulatório, com a geração de 7 (sete) consequências. As causas foram agrupadas por cores, 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 do Tabaco 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, estão 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.

A etapa posterior consistiu na reavaliação da árvore de problemas para efetuar a correlação das causas raízes e das consequências, possibilitando uma melhor compreensão de como as causas impactam nas consequências dos riscos e agravos associados ao uso de DEF, conforme detalhado abaixo:

Quadro 2: Causas raízes e consequências

	Consequências						
Causas raízes	**Epidemia de uso**	**Efeito porta de entrada para tabagismo e outras drogas**	**Iniciação de não fumantes ao tabagismo**	**Aumento dos agravos à saúde associados ao uso duplo (DEFs e cigarros convencionais)**	**Aumento do consumo/uso do produto por crianças e adolescentes**	**Aumento da prevalência de doenças (danos imunológicos, pulmonares e cardíacos)**	**Normalização do ato de fumar (produtos mais aceitos socialmente)**
Porque o uso dos DEF pode impactar negativamente na redução do consumo de nicotina, estabelecida pela Convenção-Quadro para Controle do Tabaco - internalizada por meio do Decreto 5658/2006	x	x	x		x	x	x
Porque pode impactar na redução do tabagismo, que consta no Plano de Ações Estratégicas Para o Enfrentamento de Doenças Crônicas Não Transmissíveis (DCNT) no Brasil 2011-2022	x	x	x	x	x	x	
Porque pode impactar o Programa Nacional de Controle do Tabagismo do Ministério da Saúde (assistência e tratamento)	x	x	x	x	x	x	
Porque pode impactar no aumento dos custos do tabagismo no Brasil				x		x	
Porque o uso de cigarros eletrônicos é uma porta de entrada para o uso de cigarros convencionais e Maconha		x	x	x		x	
Porque existem diversas composições nos DEFs, que podem gerar diferentes e desconhecidos efeitos (tóxicos, farmacológicos, entre outros)						x	
Porque o uso dos DEF pode aumentar o contágio e a morbi/mortalidade da COVID-19 e de outras doenças infecciosas transmissíveis						x	
Porque muitos DEFs possuem nicotina e são manipulados para causar mais dependência (sais de nicotina e quantidade acima dos cigarros convencionais)	x		x		x	x	
Porque o DEF permite o uso de outras substâncias que causam dependência: plantas, essências, líquidos em geral, etc.		x				x	
Porque há riscos de queimaduras por explosão, de intoxicação por contato e de morte por ingestão dos líquidos utilizados nos produtos						x	
Porque não são conhecidos os impactos à saúde a médio e longo prazos		x	x	x		x	
Porque são produtos com aditivos de sabor e odor agradáveis, que tem como objetivo causar atratividade e percepção de menor risco	x		x		x	x	x
Porque os produtos eletrônicos são tecnológicos e atrativos para crianças e adolescentes	x	x	x		x	x	x
Porque experiências internacionais demonstram risco à saúde individual e coletiva, com um aumento expressivo de uso por crianças e adolescentes	x	x	x		x	x	x
Porque há risco de venda indevida de DEFs para menores de 18 anos, fato que ocorre com os cigarros convencionais	x	x	x		x	x	
Porque as evidências científicas disponíveis são insuficientes para comprovar as alegações de redução de danos (individuais e coletivos)	x	x	x	x	x	x	x
Porque não há uma definição de qual seria a redução de danos/risco aceitável para se considerar que os DEF sejam uma alternativa aos cigarros convencionais				x		x	
Porque não há estudos conclusivos sobre a segurança e eficácia para uso terapêutico (cessação do tabagismo)	x			x		x	x
Porque os estudos apresentados pela IT são insuficientes para comprovar suas alegações de risco reduzido e auxílio na cessação	x			x		x	x
Porque existe interesse da Indústria de Tabaco (IT) em diversificar o mercado e aumentar seu lucro	x		x		x	x	x
Porque a IT induz à uma percepção de ausência ou redução de risco dos DEF	x		x	x	x	x	x
Porque a IT, por meio do marketing, trabalha para que os DEF sejam socialmente aceitos	x		x	x	x	x	x
Porque existe a criação de termos que desvinculam o uso de DEF de outros produtos derivados do tabaco	x		x	x	x	x	x
Porque a IT possui histórico de manipulação de dados científicos para atender aos seus objetivos	x		x	x	x	x	x
Porque existe lobby da IT para a liberação de DEFs, sem que haja base científica	x		x	x	x	x	x
Porque os usuários não percebem os DEFs como produtos derivados do tabaco e os riscos de seu uso	x	x	x	x	x	x	x
Porque há a falsa percepção de que o tabagismo é uma escolha/hábito, e não uma doença	x	x	x	x	x	x	x
Porque existe uma dificuldade de realização de campanhas permanentes sobre os riscos do uso dos DEF	x	x	x	x	x	x	x
Total de causas relacionadas	**20**	**13**	**20**	**17**	**18**	**28**	**16**

Durante o processo de AIR, a partir do problema regulatório identificado, foram avaliados os riscos e agravos conhecidos associados ao uso dos Dispositivos Eletrônicos para Fumar (DEF). A partir do desenho das causas e consequências, foram delineadas todas as etapas deste processo.

Como as questões que envolvem o problema regulatório são complexas e multifacetadas, ao longo deste relatório foram reunidas evidências e pareceres que esclarecem e comprovam cada uma das causas raízes descritas na árvore de problemas. Também foram detalhadas neste relatório de AIR as evidências

científicas, pareceres técnicos, experiências regulatórias internacionais, informações de mercado, impactos individuais e populacionais que comprovam as consequências do problema regulatório identificado.

Para facilitar a correlação das causas e consequências do problema regulatório com as evidências obtidas, serão indicadas no início de cada tópico as principais correlações. Como diversos relatórios, artigos e informações obtidas podem conter uma ou mais evidências que se correlacionem às causas e consequências, itens distintos do relatório podem apontar evidências que ratificam ou complementam aquelas outrora citadas.

Para os Pareceres Externos, a correlação das causas e consequências podem ser observadas ao longo do relato dos documentos, que contém os temas e as perguntas detalhadas, por meio das quais os pesquisadores estruturaram a metodologia, busca de evidências, análise e elaboração dos documentos finais apresentados à Anvisa.

Outra consideração importante é a de que os documentos elaborados por Organismos Internacionais, tais como CQCT, OMS, OPAS, dentre outros, e inseridos pela equipe técnica da GGTAB no AIR, contém a menção a diversas causas e consequências, portanto, estas são destacadas em maior número, antes da descrição de seus conteúdos. Tal estratégia foi adotada, pois o fracionamento das considerações destes Organismos ensejaria em diversas citações de uma mesma fonte de referência, deixando o relatório de AIR mais extenso do que o necessário.

Convenção Quadro para o Controle do Tabaco (CQCT)

Causas:

- Interesse da IT em diversificar o mercado e aumentar seu lucro;
- Impacto na redução do consumo de nicotina estabelecida pela CQCT;
- Impacto no Programa Nacional de Controle do Tabagismo;
- Aumento dos agravos à saúde associados ao uso duplo (DEFs e cigarros convencionais);
- Efeito porta de entrada para o tabagismo convencional e outras drogas;
- Variedade de composições com diferentes efeitos tóxicos;
- Queimaduras e outros agravos devido às explosões e ingestões dos e-líquidos;
- Desconhecimento dos impactos à saúde a médio e longo prazos;
- Dependência, devido à presença de nicotina, em especial dos sais de nicotina e de altas concentrações;
- Não há evidências que definam qual seria a redução de danos/risco provocada pelos DEF;
- Não há estudos conclusivos sobre segurança e eficácia para o uso terapêutico (cessação);
- Produtos tecnológicos e atrativos para crianças e adolescentes;
- Interesse da IT em diversificar o mercado e aumentar seu lucro;
- IT induz à percepção de ausência ou redução de riscos dos DEF;
- *Marketing* da IT para uma maior aceitação dos DEF;
- Presença de aditivos de aroma e sabor agradáveis, que causam maior atratividade e menor percepção de risco;
- *Lobby* da IT para a liberação dos DEF, sem embasamento científico.

Consequências:

a) Efeito porta de entrada para tabagismo e outras drogas;
b) Iniciação de não fumantes ao tabagismo;
c) Aumento do consumo/uso do produto por crianças e adolescentes;
d) Aumento dos agravos à saúde associados ao uso duplo (DEFs e cigarros convencionais);
e) Aumento da prevalência de doenças (danos imunológicos, pulmonares e cardíacos);
f) Normalização do ato de fumar (produtos mais aceitos socialmente).

A Conferência das Partes (COP) é um corpo governamental e decisório da CQCT da Organização Mundial da Saúde (OMS) e é composta pelos países Partes da Convenção. O trabalho da COP é regido por seu Regulamento Interno e acompanha regularmente a implementação da Convenção, tomando as decisões necessárias para promover sua efetiva implementação e adotando protocolos, anexos e emendas à Convenção. As reuniões da COP ocorrem desde 2006, sendo de 2006 a 2008 em caráter anual, e depois dessa data com periodicidade bianual.[5]

A CQCT divide os DEF em *Electronic nicotine delivery systems (*ENDS), *Electronic non-nicotine delivery systems* (ENNDS) e *Heated Tobacco Product* (HTP). Tais dispositivos foram objeto de discussão em diversas reuniões da COP, tendo sido publicados os seguintes relatórios e decisões:

a. Decisão FCTC/COP 5(10)[xi] - ocorrida de 12 a 17/11/2012, onde os países decidiram solicitar ao Secretariado que convidasse a OMS a identificar opções de prevenção e controle dos ENDS

[5] The Conference of the Parties to the WHO Framework Convention on Tobacco Control: https://www.who.int/fctc/cop/governance/en/, acesso em 12/05/2021.

(*Electronic nicotine delivery systems*), bem como a examinar as evidências de impactos à saúde do uso destes produtos, para que houvesse discussão na próxima conferência.

b. **Relatório OMS – FCTC/COP/6/10 Rev.1**[xii] – elaborado em setembro/2014 este relatório foi preparado em atendimento à decisão da COP5 e tratou dos dispositivos eletrônicos para fumar com nicotina (*Electronic nicotine delivery systems - ENDS*). Em 2013 cerca de 3 bilhões de dólares foram gastos com ENDS. O relatório descreve que **o uso de ENDS está aparentemente estrondoso e que pode aumentar em até 17 vezes até 2030**. O relatório contém 3 principais eixos: riscos à saúde para usuários e não usuários, eficácia em auxiliar os fumantes a pararem de fumar e interferência nas políticas de controle do tabaco e na implementação da FCTC. **Quanto aos riscos**, o relatório aponta que a maior parte dos ENDS não havia sido testada por cientistas independentes e que os testes existentes demonstravam uma grande variedade na natureza da **toxicidade** dos constituintes e emissões. Que a quantidade de nicotina inalada varia muito entre os produtos, que esta substância causa **dependência** e que há evidências suficientes para crianças, adolescentes, mulheres grávidas e em idade produtiva, das consequências da **exposição em longo prazo** para o desenvolvimento cerebral. Aponta também os acidentes causados pela **ingestão** dos líquidos com nicotina. Constata que algumas substâncias contidas nos produtos possuem **potencial citotóxico**, que outras são **cancerígenas** e que apesar de algumas substâncias tóxicas estarem em níveis mais baixos do que os presentes nos cigarros, outras são encontradas em maior quantidade nos ENDS. Aponta também que devido ao pouco tempo no mercado, não há evidências conclusivas da correlação dos ENDS com algumas doenças, tais como o câncer. Descreve que mesmo que alguns produtos apresentem níveis de algumas substâncias tóxicas mais baixas do que o cigarro tradicional, **o quanto de redução de risco** que isso implicaria **ainda é desconhecido**.

Quanto à exposição ao aerossol no ambiente, o relatório aponta que há exposição às substâncias tóxicas e que existem evidências de efeitos adversos para exposição de curto e longo prazo. Mesmo que a quantidade de partículas seja menor, quando comparada aos cigarros convencionais, não está claro se estes níveis mais baixos resultam em menor exposição, pois a exposição à nicotina contida no aerossol de ENDS resulta em níveis séricos similares de cotinina.

Quanto à cessação, o relatório conclui que **não há evidência** de que os ENDS sejam efetivos como **método para parar de fumar**, que pode haver algum fumante que se beneficie e consiga mudar para o uso de ENDS, mas que para um número considerável há o **uso dual**[6], que apresenta pouco efeito benéfico, quando comparado ao usuário que para de fumar completamente. Descreve que os fumantes devam ser encorajados a parar de fumar utilizando-se de tratamentos aprovados e que, em nível individual, alguns especialistas sugerem, para alguns indivíduos, que os ENDS possam apoiar as tentativas de parar.

Com relação ao impacto nas políticas e esforços para o controle do tabaco, o relatório considera questões como o **efeito porta de entrada**, com a possibilidade de crianças iniciarem o uso de ENDS e migrarem para o cigarro tradicional (porta de entrada) e a possibilidade de **crianças e não-fumantes em geral iniciarem o uso de nicotina** com os ENDS ser maior do que se não houvesse tais dispositivos; considera também o fato de a **renormalização** causada pela **atratividade para os ENDS** e para o tabagismo propriamente dito perpetuar a epidemia tabágica. O relatório menciona que os limitados dados de alguns países mostram um **aumento da**

[6] Uso dual: uso concomitante de dispositivos eletrônicos para fumar e produtos convencionais de tabaco.

experimentação de ENDS por jovens. Entretanto, aponta que, devido à ausência de dados longitudinais não se pode afirmar ou rejeitar o fato de que os ENDS aumentam a adição à nicotina entre adolescentes. O relatório menciona também que há poucos dados relativos à evolução de epidemia tabágica em países com a presença estrondosa dos ENDS.

O relatório menciona as mensagens utilizadas para promoção dos ENDS, que representam um desafio àquelas relacionadas ao controle do tabagismo, onde a não iniciação e a cessação são os principais eixos. Os ENDS são **promovidos de forma a incentivar pessoas a trocarem os cigarros tradicionais por estes dispositivos**, que há uma opção para continuar o uso de nicotina e que as pessoas podem utilizar os **ENDS** em locais onde não é possível fumar cigarros tradicionais. O relatório também menciona que as **empresas menores** que dominavam o mercado dos ENDS **foram adquiridas por empresas transnacionais do tabaco** e que ainda não está claro o que isto significaria para o mercado destes dispositivos.

Com relação ao fumo passivo, tais produtos **são vendidos como uma opção de uso em locais onde é proibido fumar**. O fato de os ENDS exalarem aerossóis com menos substâncias tóxicas, não quer dizer que a exposição involuntária a estas substâncias é aceitável. Principalmente no caso dos ENDS que emitem substâncias tóxicas comparáveis aos cigarros convencionais.

O relatório detalha o *marketing* relacionado aos ENDS, destacando aquele voltado aos consumidores e o destinado aos legisladores e agentes de saúde pública. Descreve o ***marketing*** em diversas mídias, incluindo comerciais de televisão, esportes, patrocínios culturais, mídias sociais, uso de celebridades, propaganda *online*, displays em pontos de uso, estratégias de preços, apelo à inovação dos produtos. As **estratégias atuais repetem ações bem-sucedidas** e apelam para a independência e escolha de um **estilo de vida, alinhado com celebridades, moda e juventude**. Alguns produtos são vendidos com apelo a uma superioridade social, com **infundados ou exagerados apelos de segurança e cessação para fumantes**. Estas atividades tem o potencial de atribuir glamour aos produtos e de atrair crianças e não fumantes. O relatório menciona, entretanto, que não há estudos que demonstrem se os possíveis impactos negativos do *marketing* dos ENDS estão associados com as atitudes e crenças de crianças e não fumantes.

Outro ponto descrito é o uso de flavorizantes nestes produtos, cerca de **7.764 flavorizantes distintos**. Entretanto, o relatório aponta que não há estudos que estudem o papel dos flavorizantes na potencial atratividade destes produtos. Especialistas indicam que **sabores doces (*candy-like*) podem levar jovens a experimentarem os ENDS** e facilitar o desenvolvimento de dependência. A mensagem de ***marketing*** **destinada aos responsáveis pelo controle do tabaco é a de alinhamento dos interesses da indústria com os da saúde pública,** tendo como base o potencial de redução de danos do ENDS, levando a propostas de parceria entre governo e indústria.

O relatório traz algumas considerações gerais, dentre elas a de que os **fumantes** obterão o benefício máximo à saúde se **pararem completamente o uso de ambos, tabaco e nicotina**. Menciona que os **governos devem considerar que se o país já apresenta baixa prevalência de tabagismo e se esta prevalência continua em decréscimo contínuo, o uso de ENDS não será significativo para reduzir as doenças e mortalidade atribuídas ao tabaco**, mesmo na hipótese dos ENDS apresentarem potencial de redução de risco.

Por fim, o relatório apresenta alternativas regulatórias para os países que não tiverem banido a venda dos ENDS.

c. Decisão FCTC/COP 6(9)[xiii] – ocorrida de 13 a 18/10/2014, esta decisão convidou os países parte à prevenir a iniciação aos ENDS/ENNDS (*Electronic non-nicotine delivery systems* - terminologia também inserida no conceito de DEF) por não fumantes e jovens, com especial atenção aos grupos vulneráveis. Além de minimizar os riscos à saúde dos usuários destes dispositivos e proteger os não usuários contra as emissões destes produtos; impedir as alegações de saúde não comprovadas para estes produtos; proteger as atividades de controle do tabaco de todos os interesses comerciais relacionados a estes produtos, incluindo os da indústria do tabaco. A decisão convidou os países a proibirem ou regularem tais produtos, tendo em vista um alto nível de proteção da saúde do indivíduo. A decisão ainda menciona que os países considerem banir ou restringir publicidade, promoção e patrocínio destes produtos, bem como monitorar o uso destes produtos, incluindo questões relacionados a estes em pesquisas.

   Por fim os países decidem por solicitar ao Secretariado que convide a WHO a preparar relatório, com cientistas independentes e reguladores, para uma atualização das evidências dos impactos à saúde, potencial de cessação ao tabagismo, impacto nas políticas de controle do tabaco e alternativas regulatórias para estes produtos.

d. **Relatório OMS – FCTC/COP/7/11**[xiv] – elaborado em agosto de 2016, este relatório foi preparado a pedido do Secretariado da Convenção-Quadro, de acordo com decisão proferida na COP6. Este relatório abordou ENDS e ENNDS. O mercado global relativo a estes produtos é estimado em 10 bilhões de dólares e se concentra predominantemente nos USA (56%) e Reino Unido (12%). O relatório menciona ainda que não está claro se as vendas destes produtos continuarão a crescer. **Quanto à toxicidade**, há a descrição das principais substâncias contidas no ENDS/ENNDS, tais como glicóis, aldeídos, substâncias orgânicas voláteis, hidrocarbonetos policíclicos aromáticos, nitrosaminas específicas do tabaco, metais, silicatos, glyoxal, dentre outras. **A maior parte destas substâncias possui efeitos à saúde, resultando em patologias**. Apesar de algumas substâncias estarem em níveis mais baixos do que nos cigarros convencionais, há novas substâncias advindas dos ENDS/ENNDS, e como há uma enorme variação entre as marcas, há casos em que estas são mais altas do que as contidas na fumaça do cigarro. Os ENDS contêm **nicotina** e esta substância apresenta **efeitos adversos relacionados ao feto e pode contribuir para doenças cardiovasculares**. As evidências são suficientes para alertar crianças, adolescentes, mulheres grávidas e em idade reprodutiva contra o uso de ENDS. Cerca de **8000 aromatizantes únicos** têm sido reportados e os efeitos à saúde ainda não estão bem estudados. A literatura limitada indica que os **flavorizantes podem causar riscos a longo prazo**, principalmente os adocicados. Com base no nível e número de substâncias tóxicas dos ENDS/ENNDS é muito provável que sejam menos tóxicos que o cigarro convencional, entretanto, **é improvável que sejam menos danosos** e a longo prazo espera-se que aumentem o **risco de doença pulmonar obstrutiva crônica, câncer de pulmão, doença cardiovascular** e outras associadas ao tabagismo. É provável que os riscos sejam menores, embora n**ão haja pesquisas suficientes para quantificar o risco relativo dos ENDS/ENNDS** em comparação aos produtos combustíveis. Reconhece que as misturas complexas destes produtos têm o potencial para causar **toxicidade**, mesmo se as concentrações de substâncias tóxicas forem baixas ou muito baixas. Prever efeitos à saúde apenas com base na composição dos aerossóis pode se mostrar inútil sem evidências sólidas de uso de produtos químicos, testes *in vitro*, clínicos e epidemiológicos. A simples comparação dos níveis de substâncias tóxicas nestes produtos em comparação com os produtos de tabaco convencionais, como defende a indústria do tabaco, pode ter pouco valor frente à **ausência de limites seguros**

para exposição a estes constituintes e os seus efeitos em diversas doenças causadas pelo tabagismo.

Quanto aos riscos de exposição às emissões destes produtos, as evidências concluem que há impacto e potencial de causar **riscos à saúde**. Há a contaminação do ar por partículas (finas e ultrafinas), nicotina, metais pesados, compostos orgânicos voláteis, 1-2 propanediol (ver IARC), dentre outras. Os níveis de metais pesados (p. ex. níquel e cromo) são mais altos nos aerossóis do que na fumaça. Níveis de nicotina, acetaldeído e formaldeído também são mais elevados no ambiente. A magnitude dos riscos à saúde ainda é desconhecida.

As evidências científicas relacionadas à **eficácia dos ENDS/ENNDS para a cessação** ao tabagismo são **escassas, incertas e de baixa qualidade**. Algumas apontam benefícios à cessação, sob certas condições de uso, entretanto, o relatório menciona que precisam ser mais exploradas antes de se chegar a uma conclusão final. Em resumo, não se pode determinar se estes produtos ajudariam as pessoas a pararem de fumar.

Quanto à possibilidade de que o uso de ENDS/ENNDS faça com que jovens iniciem no tabagismo o relatório menciona que apenas EUA, Polônia e Itália apresentam dados de tendência sobre o uso destes produtos. Menciona que na Itália o **uso de ENDS/ENNDS** entre fumantes e não fumantes é muito baixo e não está aumentando, assim como na Inglaterra. Nos EUA e Polônia o relatório aponta um **aumento de uso de 5 e 8 vezes em três anos**, respectivamente.

Com relação ao *marketing*, há insuficientes pesquisas e monitoramentos de como os fabricantes destes produtos estão promovendo seus produtos nos principais mercados. Há dados que indicam um **aumento na publicidade** destes produtos desde 2012. O relatório menciona que há **publicidade enganosa com alegações de saúde e o seu direcionamento a jovens**. Quanto aos preços, há dados limitados, mas que indicam que as vendas de ENDS/ENNDS e os preços destes produtos, possuem uma forte relação inversa. Menciona que altos preços aplicados aos cigarros podem causar migração para os DEF e que diferentes políticas de taxação destes produtos, podem gerar migração entre estes e destes em relação aos cigarros. Os custos iniciais para o uso de ENDS/ENNDS são mais altos que os relativos aos cigarros.

Quanto às características dos produtos, o relatório aponta os **flavorizantes** como um dos fatores significantes de **apelo à experimentação**, dentre eles os aromas de **frutas, doces e produtos de confeitaria tem um apelo para crianças, jovens não fumantes e jovens iniciantes** que usam tais produtos.

Quanto à venda destes produtos pela *internet*, estas representaram 1/3 do mercado mundial em 2014, com uma grande participação no mercado, principalmente nas regiões da Ásia Pacífico (70%), Australasia (85%) e América Latina (94%).

Quanto aos interesses comerciais, o relatório aponta o **rápido crescimento da participação das empresas multinacionais** de tabaco no mercado de ENDS/ENNDS, **mercado este geralmente não regulamentado.** Registra que este envolvimento é uma grande **ameaça ao controle do tabaco**, pois promovem os ENDS como alternativa para o tratamento do tabagismo; promovem o tabagismo através da publicidade destes produtos para promovê-los a adultos e crianças e afirmam os **potenciais benefícios dos ENDS/ENNDS como pretexto para influenciar formuladores de políticas, cientistas e profissionais que atuam no controle do tabaco**, de modo a enfraquecer a CQCT e promover a responsabilidade social coorporativa. Outra preocupação é relativa às **pesquisas que possuem ligação com os interesses comerciais da indústria dos**

ENDS/ENNDS. De 105 estudos relativos à composição destes produtos, 30% tinham autores que receberam financiamento de locais com interesse nestes produtos, dentre eles da indústria do tabaco.

Em conclusão, o relatório apresenta alternativas regulatórias para os países que não baniram tais produtos e orientações quanto à proteção das atividades de controle do tabaco dos interesses comerciais relacionados aos ENDS/ENNDS, inclusive para os países que baniram tais produtos: **aumentar a conscientização sobre a interferência da indústria** nas políticas de controle do tabaco; estabelecer **medidas para limitar as interações com a indústria** e garantir **transparência** quando estas ocorrem; **rejeitar parcerias** com a indústria; tomar medidas para **prevenir conflitos de interesse para órgãos oficiais e funcionários**; exigir que as informações fornecidas pelo setor sejam transparentes e precisas; eliminar atividades descritas como "socialmente responsáveis"; recursar tratamentos preferenciais à indústria e tratar indústria estatal da mesma forma que outras.

e. Decisão FCTC/COP 7(9)[xv] – ocorrida de 07 a 12/12/2016, a decisão convida os países a adotarem medidas regulatórias para proibir ou restringir a produção, importação, distribuição, apresentação, venda e uso de dispositivos eletrônicos para fumar com e sem nicotina. Requer ao Secretariado da Convenção que convide os países parte a reportar informações científicas, regulatórias e mercadológicas relativas a estes produtos no que se refere à iniciação, cessação, publicidade e promoção. E que a OMS seja convidada a reportar o desenvolvimento de métodos nacionais e internacionais para teste e mensuração dos constituintes e emissões desses produtos.

f. **Relatório FCTC/COP/8/8**[xvi] – elaborado em 18 de maio de 2018 em resposta à solicitação da COP 7. O relatório descreve que o conhecimento dos riscos do tabaco e a implementação das determinações da FCTC refletiram no declínio das vendas de cigarros. Diante disso a indústria iniciou a promoção de produtos "limpos" como alternativas ao cigarro convencional. Tais produtos, especialmente os **produtos de tabaco aquecido, tiveram um grande crescimento nos mercados**. Estima-se que as vendas globais de produtos de tabaco aquecido **alcancem os 17,9 bilhões de dólares em 2021**. Tais produtos estão disponíveis em cerca de 40 países. Recomenda que os países que desejarem monitorar estas tendências, desenvolvam métricas, tais como perfil de usuários, vendas e distribuição, para uma melhor compreensão do mercado. Os países devem estabelecer estrutura de captura e análise de dados. O restante do relatório é dedicado à mensuração de conteúdo e emissões dos produtos *smokeless* (sem fumaça), desenvolvimento e validação de metodologias analíticas, etc.

g. Decisão FCTC/COP 8(22)[xvii] – datada de 06/10/2018, a decisão reconhece os *Heated Tobacco Products* (HTP) como produtos de tabaco e, portanto, sujeitos à CQCT. Requer ao Secretariado que convide a OMS, e se apropriado o *Tobacco Laboratory Network* (TobLabNet), a preparar um relatório, com cientistas e *experts*, independentes da indústria do tabaco, e autoridades nacionais competentes, a ser submetido à COP9 com pesquisa e evidência de novos e emergentes produtos de tabaco, em particular produtos de tabaco aquecido. Devem ser considerados os impactos à saúde, inclusive dos não-usuários; o seu potencial de causar dependência, percepção e uso, atratividade, função potencial na iniciação e na cessação,

marketing, estratégias promocionais e impactos, apelos de redução de risco, variabilidade dos produtos, experiência regulatória e monitoramento dos países parte, impacto nos esforços para o controle do tabaco e lacunas de pesquisa, além de propor opções de políticas para alcançar os objetivos e medidas estabelecidas no parágrafo 5º da decisão. Requer também que sejam examinados os processos químicos e físicos destes produtos durante o uso, incluindo a caracterização das emissões; que seja verificado se os procedimentos operacionais padrões disponíveis para conteúdos e emissões podem ser aplicados ou adaptados para produtos de tabaco aquecido. Aconselhar métodos adequados para a medição de conteúdos e emissões. A decisão também requer que o Secretariado da Convenção examine os possíveis desafios que estes produtos apresentam à aplicação da FCTC, principalmente nas definições/terminologias, bem como considerar a revisão de guias. Requer também que o Secretariado aconselhe uma adequada classificação para novos e emergentes produtos, como o HTP.

Além disso a Decisão relembra as Partes dos compromissos assumidos frente à Convenção-Quadro quanto aos desafios trazidos pelos novos e emergentes produtos de tabaco, e que considerem priorizar as seguintes medidas: prevenir a iniciação aos novos produtos, proteger as pessoas da exposição às emissões destes produtos, prevenir apelos de saúde feitos para estes produtos, aplicar medidas relativas à publicidade, promoção e patrocínio destes novos produtos, regular o conteúdo em cumprimento aos artigos 9 e 10 da FCTC, proteger as políticas de controle do tabaco dos interesses comerciais, dentre eles os da indústria do tabaco, regular, restringindo ou proibindo a produção, importação, distribuição, venda e uso destes produtos, com o objetivo de proteger em mais alto nível a saúde da população, aplicar, quando apropriado, tais medidas aos equipamentos para consumir tais produtos.

Por fim, convida os países partes da FCTC a monitorar o mercado e o uso dos novos produtos, bem como a realizar pesquisas e relatórios em intervalos regulares.

Diante dos relatórios elaborados e das decisões proferidas, ao longo dos anos, é perceptível a preocupação da CQCT com os novos produtos de tabaco, sejam os que contém e-líquidos ou tabaco aquecido. Tais discussões teriam continuidade em 2020, por ocasião da realização da COP9, entretanto, devido à pandemia de Sars-Cov-2, o relatório solicitado pela Decisão FCTC/COP 8(22) será apresentado e discutido em próxima oportunidade.

Organização Mundial da Saúde

Causas:

- Não há estudos conclusivos sobre segurança e eficácia para o uso terapêutico (cessação);
- Presença de aditivos de aroma e sabor agradáveis, que causam maior atratividade e menor percepção de risco;
- Variedade de composições com diferentes efeitos tóxicos;
- Insuficiência de evidências científicas para se comprovar as alegações de redução de danos (individuais e coletivos)
- Impacto na redução do consumo de nicotina estabelecida pela CQCT;
- Dependência, devido à presença de nicotina, em especial dos sais de nicotina e de altas concentrações;
- Desconhecimento dos impactos à saúde a médio e longo prazos;
- Estudos apresentados pela IT são insuficientes para comprovar suas alegações de risco reduzido e auxílio na cessação;
- Uso de plantas e outras substâncias que causam dependência (drogas);
- Produtos tecnológicos e atrativos para crianças e adolescentes;
- Experiências internacionais demonstram risco individual e coletivo, com aumento expressivo do uso por crianças e adolescentes;
- Estudos apresentados pela IT são insuficientes para comprovar suas alegações de risco reduzido e auxílio na cessação;
- Interesse da IT em diversificar o mercado e aumentar seu lucro;
- IT induz à percepção de ausência ou redução de riscos dos DEF;
- *Marketing* da IT para uma maior aceitação dos DEF;
- *Lobby* da IT para a liberação dos DEF, sem embasamento científico.

Consequências:

- Aumento da prevalência de doenças (danos imunológicos, pulmonares e cardíacos);
- Aumento do consumo/uso do produto por crianças e adolescentes;
- Iniciação de não fumantes ao tabagismo;
- Epidemia de uso;
- Aumento dos agravos à saúde associados ao uso duplo (DEFs e cigarros convencionais);
- Aumento da prevalência de doenças (danos imunológicos, pulmonares e cardíacos);
- Normalização do ato de fumar (produtos mais aceitos socialmente).

A Organização Mundial da Saúde (OMS) monitora questões relacionadas ao tabagismo e outras doenças. Diversas publicações são realizadas, fruto de estudos e monitoramentos conduzidos.

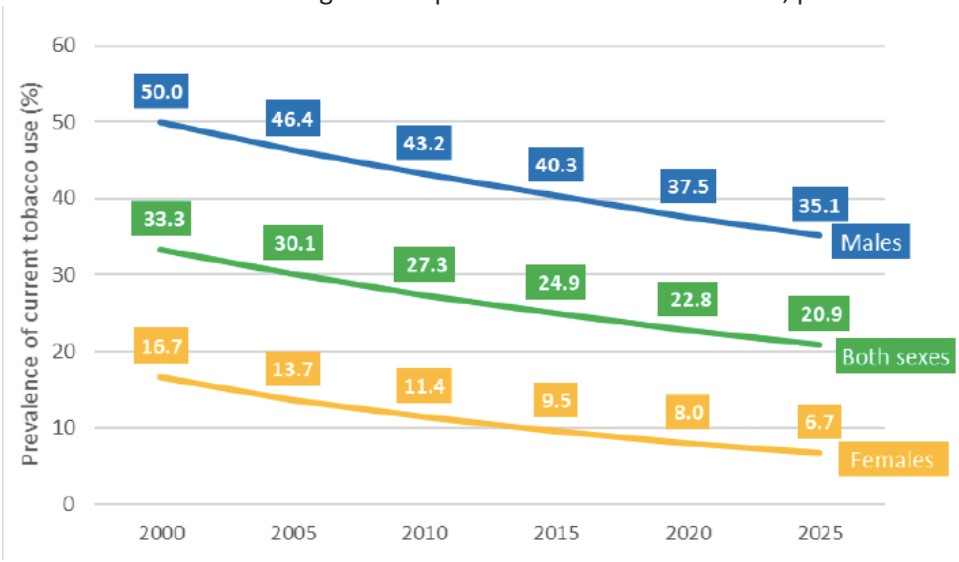
O Relatório sobre doenças não transmissíveis[xviii], publicado em 2018, avalia a situação de vários países com relação aos riscos de morte, cenário atual das doenças não transmissíveis, projeções, dentre outros. **Com relação ao Brasil, o documento[xix] demonstra uma projeção de queda no percentual da população fumante (homens e mulheres) até 2025**, estando estes valores abaixo das metas globais. O documento também demonstra uma projeção de queda até 2025 na probabilidade de morte prematura por doenças não transmissíveis.

Tais dados indicam a eficácia das políticas nacionais de combate ao tabagismo, e que não há estagnação na redução do tabagismo no Brasil, mesmo diante da grande redução já observada no país.

O Relatório indica que 188.000 vidas poderão ser salvas no Brasil, até 2025, com a implementação das boas práticas estabelecidas pela OMS. Com relação ao uso do tabaco, as boas práticas são: o aumento de taxas e preços dos produtos de tabaco; a implementação das embalagens padronizadas e/ou o aumento dos alertas nas embalagens; o banimento das propagandas, promoções e patrocínios; a eliminação da exposição à fumaça do tabaco nos locais de trabalho, locais e transportes públicos e a implementação de campanhas de massa para a educação dos riscos do uso de tabaco e exposição à fumaça. **A OMS não menciona a utilização de dispositivos eletrônicos para fumar como alternativa para a redução do uso de tabaco.**

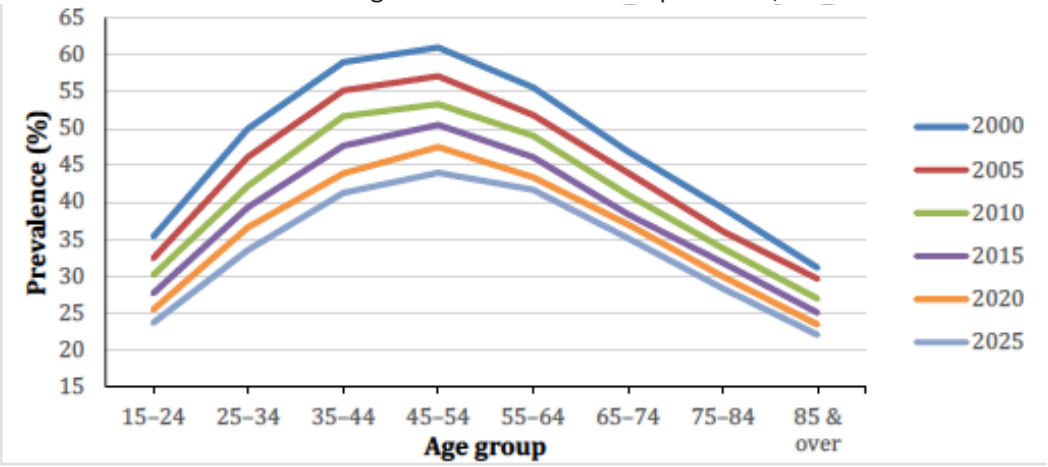
Por meio do relatório *WHO global report on trends in prevalence of tobacco use 2000-2025*[xx], a OMS publicou as projeções mundiais do tabagismo, considerando o uso de diversos produtos e distribuindo os usuários por faixas etárias, de 2000 a 2025. É importante observar que as projeções de uso de produtos de tabaco indicam queda do consumo em diferentes circunstâncias. A OMS prevê que se as atuais medidas de controle de tabaco (2018) forem mantidas, haverá continuidade de queda na prevalência global de uso de produtos de tabaco, para ambos os sexos, que iniciou em 33,3% no ano 2000, com projeção de 20,9% de usuários em 2025. Quedas também são observadas e previstas em todas as idades e continentes.

Gráfico 1 - Tendência global da prevalência do uso de tabaco, por sexo



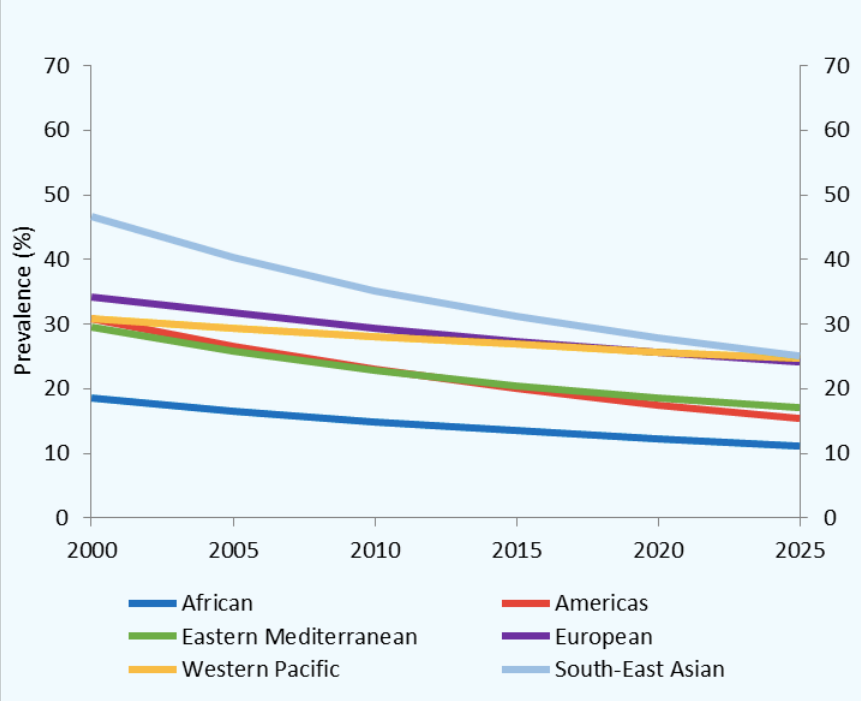
Fonte: *WHO global report on trends in prevalence of tobacco use 2000-2025*

Gráfico 2 - Tendência global de uso de tabaco por idade, em homens



Fonte: *WHO global report on trends in prevalence of tobacco use 2000-2025*

Gráfico 3 - Tendência de uso atual de tabaco em pessoas maiores de 15 anos



Fonte: *WHO global report on trends in prevalence of tobacco use 2000-2025.*

Diante destes dados e projeções, ratifica-se a **não estagnação na queda da prevalência do uso de produtos de tabaco, tanto de forma global, quanto para cada um dos continentes e em diversas faixas etárias**, caso os países mantenham as políticas de controle do tabaco implementadas até o ano de 2018, quando da publicação deste relatório. Em se tratando do Brasil, diversas medidas como a proibição de aditivos, a proibição da exposição dos produtos nos pontos de venda, as embalagens padronizadas, o aumento dos impostos e a implementação do Protocolo de combate ao comércio ilícito de produtos de tabaco são exemplos de medidas efetivas que, se implementadas, comprovadamente colaborarão com a redução ainda maior do tabagismo no país.

Em 2019, foi publicado o Relatório sobre as bases científicas da regulamentação dos produtos de tabaco, trata-se do sétimo relatório do grupo de estudos da OMS[xxi]. Neste relatório um grupo de *experts* internacionais apresenta evidências sobre dispositivos eletrônicos de entrega de nicotina, sobre aqueles que não contém nicotina e sobre os produtos de tabaco aquecido. Dentre as recomendações para os reguladores, o relatório aponta a necessidade de monitoramento e coleta de dados independentes relativos aos produtos de tabaco aquecido e outros produtos alternativos, para se entender os potenciais riscos para usuários e pessoas que são expostas às emissões, bem como para verificar os apelos de redução de danos. Aponta também que **aditivos devem ser banidos ou restringidos para reduzir a iniciação de jovens**.

A OMS publicou em 2018 um resumo[xxii] com informações sobre os dispositivos eletrônicos para fumar que utilizam tabaco aquecido. São produtos que contem tabaco e portanto, nicotina, além de outros aditivos, dentre eles agentes **flavorizantes**, que conferem odor e sabor ao produto. Este documento menciona que a tecnologia envolvida nos produtos de tabaco aquecido existe desde 1980, com registro de alguns produtos que foram lançados e descontinuados pelas empresas. Foi elaborada tabela (Anexo I) com a síntese de tais informações.

Em 2020, a OMS publicou uma nova edição do documento com informações sobre os produtos de tabaco aquecido (**HTP**). A OMS, em síntese, descreve que: estes produtos **não ajudam fumantes a pararem de fumar**; há **emissões tóxicas similares ao cigarro** e que muitas delas podem causar câncer; **algumas substâncias tóxicas são únicas dos HTP**, potencialmente danosas à saúde, e podem expor terceiros; mesmo que algumas substâncias estejam em menor concentração do que as emitidas pelos cigarros, algumas são

produzidas em maior quantidade pelos HTP; **a redução das substâncias tóxicas, quando comparada ao cigarro convencional, não necessariamente implica em redução de danos à saúde**; os HTP contem **nicotina em níveis similares aos cigarros convencionais**, a substância é **altamente aditiva** e implica em riscos à saúde, particularmente para crianças e adolescentes; os **efeitos à saúde a longo prazo são desconhecidos** e que há **insuficiência de evidências independentes relativas aos riscos destes produtos**, sendo necessários estudos independentes para determinar os riscos à saúde relativos ao uso e às emissões dos HTP.[xxiii]

Em 27/07/2020 a OMS manifestou-se quanto à permissão concedida pelo FDA para a comercialização do produto iQOS nos Estados Unidos da América (EUA), com a alegação de que são produtos com uma redução de exposição, dentro do que prevê a legislação que trata dos *Modified Risk Tobacco Product* (MRTP). **A OMS reitera que a redução de exposição não se caracteriza em produtos menos danosos e com redução de risco à saúde**. Ressalta também que o produto **iQOS emite substâncias que não estão presentes nos cigarros convencionais**, e que as implicações desta exposição são desconhecidas. Diante disso, pondera que as alegações de redução de exposição podem ser enganosas.[xxiv]

A OMS publicou em 2021 um relatório, exaustivo e atualizado, com evidências relativas aos novos produtos de tabaco, cigarros eletrônicos com (ENDS) e sem nicotina (ENNDS) e produtos de tabaco aquecido (HTP). Tal documento foi realizado em virtude da solicitação do Secretariado da Convenção Quadro para o Controle do Tabaco, em decisão tomada durante a Convenção das Partes 8.[xxv]

Foram detalhadas as **substâncias tóxicas contidas nos produtos de tabaco aquecido**. De acordo com o documento as **concentrações de nicotina nestes produtos são iguais ou maiores do que nos cigarros convencionais**. Estudos in vitro, em animais e humanos demonstram a redução de algumas substâncias tóxicas, entretanto estudos apontam o potencial de **toxicidade cardiopulmonar e hepatotoxicidade em pessoas, não usuárias dos produtos, expostas às emissões dos HTP**. Destaca as alegações da indústria relativas à redução de danos destes produtos, e descreve que há inconsistências em algumas publicações, que apresentam a tendência de conclusões favoráveis aos produtos. O relatório recomenda que os governos comuniquem claramente à população que **não há evidências atuais de que estes produtos reduzem os riscos associados com os produtos de tabaco**.

Quanto à **atratividade dos produtos de tabaco aquecido** e demais dispositivos eletrônicos para fumar, o relatório apresenta **evidências de que tais produtos geram atratividade e dependência**. Recomenda aos reguladores que estes produtos sejam banidos da venda à menores, que não haja preços promocionais e aditivos de aroma e sabor, além da restrição de *marketing* em pontos de venda e a adoção de embalagem padronizada para os produtos de tabaco aquecido, de forma a reduzir o seu apelo às pessoas jovens. Ressalta que os reguladores devem garantir que o público não entenda indevidamente os riscos do produto, diante das alegações de redução de risco dos HTP, uma vez que há **risco de *uso dual***, uso durante a gravidez e **falsas percepções quanto ao produto**. Destaca que haja clareza de que a **redução de exposição não significa necessariamente redução de danos**.

O relatório destaca também a grande **heterogeneidade dos produtos de tabaco aquecido**, que diferem em materiais, configurações, conteúdo dos refis de tabaco e temperatura e de que todas estas características **podem interferir na emissão de substâncias tóxicas**, derivadas ou não da nicotina. Há o destaque de que os **HTP emitem numerosas substâncias tóxicas**, incluindo nitrosaminas específicas do tabaco, aldeídos e metais e que os usuários exclusivos destes produtos aparentemente são expostos a menos níveis de substâncias tóxicas do que os usuários de cigarros. O documento descreve que os **HTP emitem substâncias que não estão presentes nos cigarros convencionais** e que apesar da baixa exposição a algumas substâncias presentes nos cigarros, estes produtos expõem os usuários a altos nível de outras substâncias tóxicas.

O relatório aponta que **devido ao pouco tempo de mercado dos HTP, as evidências de toxicidade e de efeitos à saúde a longo prazo ainda estão sendo acumuladas**. O relatório descreve que mesmo com a falta de clareza da utilidade destes produtos para a saúde pública, as empresas usam estratégias de

marketing, de forma extensiva, baseadas em potencial redução de danos. Descreve também que apesar dos estudos da indústria, muito controlados, sugerirem que os HTP podem ser usados como substituto do cigarro em longo prazo, **estudos de base populacional, independentes, demonstram que no "mundo real" o uso simultâneo de cigarros e HTP podem prolongar o comportamento de fumar**.

Com relação ao ***uso dual*, o relatório aponta que estudos independentes indicam que esta prática é mais comum do que a indicada por estudos financiados pela indústria do tabaco**. Também aponta que há **pouco e empírico suporte para sugerir que os novos HTP ajudem na transição dos fumantes dos cigarros convencionais** e que **não há estudos relativos à cessação** da nicotina. Destaca que a maioria dos estudos disponíveis são ligados à indústria do tabaco, muitos deles relativos ao produto iQOS.

Com relação aos **ENDS**, o relatório conclui que tais produtos apresentam **grande heterogeneidade**, e que a exposição pode variar tanto de baixos níveis de nicotina e outras substâncias tóxicas a níveis muito altos destas substâncias. O documento descreve que os **aditivos** contidos nos e-líquidos **contribuem para a iniciação e manutenção do uso de DEF por indivíduos jovens**, além de serem **atrativos** por fumantes que querem parar de fumar. Pondera que sob determinadas condições e contexto, os ENDS podem ajudar fumantes a pararem de usar cigarros combustíveis, entretanto, a maioria dos indivíduos continua utilizando os ENDS, com incertas consequências à saúde individual e pública. O documento relata que a maioria dos usuários de ENDS mantem o uso destes e de cigarros combustíveis, ***uso dual***, o que aumenta os riscos à saúde. O relatório aponta a **regulação das emissões (nicotina e outras substâncias tóxicas) dos ENDS como uma questão complicada, uma vez que há numerosas variações**.

Quanto aos modelos de análise de risco individual e populacional, o relatório apresenta a existência de dados limitados e que até o momento não há dados científicos suficientes para uma avaliação definitiva dos riscos. **Destaca a grande variedade de produtos e a dificuldade de realização de mensuração de riscos, diante deste fator**. O documento aponta inclusive 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 suporte à regulação.

Quanto ao uso de **aditivos** o documento reporta que está claro que estas substâncias **aumentam o apelo destes produtos**, principalmente para os jovens. Destaca a grande variedade de aditivos que **promovem a experimentação e o uso prolongado**, e que evidências tem surgido de que os aditivos **contribuem para a toxicidade** de novos produtos e **aumentam a carga sobre os sistemas de saúde**. Pondera, entretanto, que usuários adultos relatam que os aditivos os ajudam nos esforços para reduzir ou parar fumar.

O relatório descreve em detalhes as diversas estratégias de ***marketing*** da indústria para todos os tipos de DEF (ENDS, ENNDS e HTP). Seguem alguns exemplos de ***marketing* associados aos produtos de tabaco aquecido**, tais como: o uso de redes sociais e *influencers*, p. ex. *Twitter* e *Instagram*; patrocínio de eventos, shows, concertos e festivais de comida e vinhos; alegações de redução de danos quando comparados aos cigarros convencionais; descontos; promoções; *lobby*; atribuição de glamour aos produtos; *marketing* para jovens, inclusive perto de escolas; propagandas em revistas, televisão, radio e cinema; financiamento de grupos de fachada; responsabilidade social coorporativa para a melhoria da imagem da IT; lojas dedicadas à venda destes produtos; serviços de apoio ao consumidor; distribuição de amostras grátis, dentre outras estratégias.

O documento descreve os **riscos das modificações na molécula da nicotina**, destacando a variedade de espécies de plantas, a criação dos **sais de nicotina** (por meio da adição de ácidos orgânicos) e a influência destas modificações na absorção da nicotina e no nível de toxicidade dos DEF.

O relatório da OMS dedica um capítulo ao relato da **epidemia de EVALI** ocorrida nos EUA e destaca a importância no avanço de estudos sobre a toxicidade dos constituintes dos e-líquidos e a importância do registro e monitoramento de casos, uma vez que cerca de **35 a 40 milhões de pessoas (adultos e crianças) usam cigarros eletrônicos globalmente**.

O referido relatório da OMS é extenso e aborda diversas outras questões relativas aos ENDS, ENNDS e HTP, corroborando com os riscos destes produtos, já expostos em documentos anteriores, além da

apresentação de novas evidências que indicam e comprovam os diversos riscos inerentes ao uso de qualquer um desses DEF.

Política Nacional de Controle do tabagismo

a) Comissão Nacional para Implementação da Convenção – Quadro para o Controle do Tabaco

Causas:
- Impacto na redução do consumo de nicotina estabelecida pela CQCT;
- Impacto na redução do tabagismo no Brasil;
- Interesse da IT em diversificar o mercado e aumentar seu lucro;
- *Marketing* da IT para uma maior aceitação dos DEF;
- IT induz à percepção de ausência ou redução de riscos dos DEF.

Consequências:
- Iniciação de não fumantes ao tabagismo;
- Aumento do consumo/uso do produto por crianças e adolescentes.

A Comissão Nacional para Implementação da Convenção-Quadro para o Controle do Tabaco e de seus Protocolos (CONICQ) foi criada por meio do Decreto de 1º de agosto de 2003 e contou com a participação de 18 Órgãos. Tal formação operacionaliza o **compromisso do Governo brasileiro quanto ao controle do tabaco**, estabelecido quando da ratificação e internalização da CQCT. Com reuniões periódicas, esta Comissão promove o diálogo entre os diversos órgãos, organizando ações e estratégias para o avanço no cumprimento dos artigos da Convenção-Quadro.

A Secretária-Executiva da CONICQ apresentou, durante a Audiência Pública ocorrida na cidade do Rio de Janeiro, em 27/08/2019, diversas informações sobre a redução do consumo de cigarros convencionais em nível mundial e as estratégias da Indústria do Tabaco (IT), que há alguns anos **diversificou seus produtos com produção e comercialização de DEF**. A IT se **apropriou dos conceitos de redução de danos**, mas claramente utiliza **estratégias voltadas a promover seus produtos, principalmente para o público jovem**. Foram apresentados argumentos que contrapõem as alegações de que a RDC nº 46/2009 impactaria no modo de vida dos produtores de tabaco (87% da produção de tabaco é exportada e os DEF utilizam menos tabaco em suas etapas produtivas), além de aumentar o contrabando no país (citadas evidências do envolvimento das grandes empresas multinacionais do tabaco no contrabando de produtos: processos internacionais[xxvi], documentos internos e investigação de atos praticados no Brasil).[xxvii]

b) Política Nacional de Controle 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 da Política Nacional de Controle do Tabagismo que reúne também atividade para a implementação da CQCT no Brasil.[7]

O Programa Nacional de Controle do Tabagismo (PNCT), que é coordenado pelo INCA e articulado com Coordenações estaduais e municipais, é parte desta política e 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.

[7] Programa Nacional de Controle do Tabagismo: https://www.inca.gov.br/programa-nacional-de-controle-do-tabagismo, acessado em 14/05/2021.

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.

c) Plano de Ações Estratégicas para o Enfrentamento das Doenças Crônicas não Transmissíveis

Causas:

- Impacto na redução do tabagismo no Brasil;
- Presença de aditivos de aroma e sabor agradáveis, que causam maior atratividade e menor percepção de risco;
- Dependência, devido à presença de nicotina, em especial dos sais de nicotina e de altas concentrações;
- Produtos tecnológicos e atrativos para crianças e adolescentes.

Consequências:

- Efeito porta de entrada para tabagismo e outras drogas;
- Iniciação de não fumantes ao tabagismo;
- Aumento do consumo/uso do produto por crianças e adolescentes;
- Aumento dos agravos à saúde associados ao uso duplo (DEFs e cigarros convencionais).

O Plano de Ações Estratégicas para o Enfrentamento das Doenças Crônicas não Transmissíveis (DCNT) no Brasil – 2011-2022 [xxviii], elaborado em 2011, é um documento com metas e compromissos estabelecidos por diversos órgãos e com o objetivo de promover políticas públicas para a prevenção das DCNT. São abordadas as 4 principais doenças (aparelho circulatório, câncer, respiratórias crônicas e diabetes) e os fatores de risco, dentre eles o tabagismo. Uma das metas deste plano é a **redução da prevalência do tabagismo e como ações**; destaca-se também a **prevenção e cessação do tabagismo**, com especial atenção aos grupos mais vulneráveis (**jovens**, mulheres, população de menor renda e escolaridade, indígenas e quilombolas). Existe também o compromisso do fornecimento de medicamentos gratuitos para o tratamento do tabagismo.

A estratégia 9 do Eixo II deste documento traz o **compromisso governamental de avanço na implementação da Convenção-Quadro**, citando a Anvisa como um dos órgãos responsáveis. A ação de ampliação das ações de prevenção e de cessação do tabagismo estão descritas nesta estratégia. O documento apresenta metas e indicadores até o ano de 2022.

d) Agenda 2030

Causas:

- Impacto na redução do tabagismo no Brasil;
- Dependência, devido à presença de nicotina, em especial dos sais de nicotina e de altas concentrações;
- Uso de plantas e outras substâncias que causam dependência (drogas);
- Produtos tecnológicos e atrativos para crianças e adolescentes.

Consequências:

- Efeito porta de entrada para tabagismo e outras drogas;
- Iniciação de não fumantes ao tabagismo;
- Aumento do consumo/uso do produto por crianças e adolescentes.

A Agenda 2030 é um documento adotado pelos 195 países integrantes da Organização das Nações Unidas (ONU) em 2015, com o objetivo de erradicar a pobreza. O documento "Transformando o Nosso Mundo: A Agenda 2030 para o Desenvolvimento Sustentável" (A/70/L.1)[8] é um plano de ação e conta com 17 Objetivos de Desenvolvimento Sustentável e 169 metas. Dentre os objetivos e metas estão ações ambientais, combate à pobreza e fome, saneamento, educação, acesso à água, igualdade de gêneros, saúde e bem estar, dentre outros.

Dentre as metas estabelecidas para o Objetivo 3 – Saúde e Bem Estar, estão a de **fortalecer a implementação da Convenção-Quadro para o Controle do Tabaco da OMS** e de reforçar a prevenção e o tratamento do abuso de substâncias, incluindo o abuso de drogas entorpecentes e uso nocivo do álcool.

Portanto, há um reforço assumido pelo Estado Brasileiro da importância dos compromissos inerentes à Convenção-Quadro, dentre eles o de **prevenir o tabagismo e a dependência à nicotina**, **protegendo a população, em especial crianças e adolescentes** dos riscos inerentes ao consumo destes produtos/substância. Deve-se destacar que a **prevenção ao uso de drogas** também consta como meta para o alcance deste objetivo.

e) MPOWER

[8] Transformando Nosso Mundo: A Agenda 2030 para o Desenvolvimento Sustentável: http://www.itamaraty.gov.br/images/ed_desenvsust/Agenda2030-completo-site.pdf

Causas:

- Interesse da IT em diversificar o mercado e aumentar seu lucro;
- *Marketing* da IT para uma maior aceitação dos DEF;
- Estudos apresentados pela IT são insuficientes para comprovar suas alegações de risco reduzido e auxílio na cessação;
- IT induz à percepção de ausência ou redução de riscos dos DEF;
- Variedade de composições com diferentes efeitos tóxicos;
- Lobby da IT para a liberação dos DEF, sem embasamento científico;
- Impacto na redução do consumo de nicotina estabelecida pela CQCT;
- Dependência, devido à presença de nicotina, em especial dos sais de nicotina e de altas concentrações;
- Presença de aditivos de aroma e sabor agradáveis, que causam maior atratividade e menor percepção de risco;
- Não há estudos conclusivos sobre segurança e eficácia para o uso terapêutico (cessação);
- Insuficiência de evidências científicas para se comprovar as alegações de redução de danos (individuais e coletivos).

Consequências:

- Normalização do ato de fumar (produtos mais aceitos socialmente);
- Aumento dos agravos à saúde associados ao uso duplo (DEFs e cigarros convencionais);
- Aumento da prevalência de doenças (danos imunológicos, pulmonares e cardíacos);
- Aumento do consumo/uso do produto por crianças e adolescentes;
- Efeito porta de entrada para tabagismo e outras drogas.

O Relatório da OMS sobre a Epidemia Global do Tabaco, publicado em 2019, apresenta o monitoramento das ações realizadas pelos países membros da Convenção-Quadro para o avanço na implementação das medidas da Convenção e no controle do tabagismo.[xxix]

O documento avalia a implementação de tais medidas por meio da ferramenta MPOWER (*Monitor, Protect, Offer, Warn, Enforce, Raise*), que mensura: o monitoramento do uso do tabaco e políticas de prevenção; a proteção das pessoas quanto à exposição à fumaça do tabaco; o oferecimento de ajuda para deixar de fumar; a advertência sobre os perigos do tabaco; a fiscalização das proibições publicidade, promoção e patrocínio e aumento do preço e impostos sobre os produtos de tabaco.

O Resumo deste relatório indica que o Brasil e a Turquia foram os 2 únicos países que implementaram as medidas do MPOWER em seu mais alto nível. Estima-se que até 2018, 136 países tinham adotado pelo menos uma medida desta ferramenta, com isso, a população mundial protegida passou de 1,1 bilhão em 2007 para 5,0 bilhões de pessoas em 2018.

O Relatório aponta a **promoção dos DEF como um novo desafio a ser enfrentado pelos países**, uma vez que tem sido comercializado e promovido como alternativa aos cigarros convencionais, **ferramenta de cessação e produtos de risco reduzido**. A OMS aponta que tais produtos **contém substâncias tóxicas** em suas emissões, dentre elas a nicotina, que há **uso dual** e a possibilidade de a **indústria do tabaco interferir nas políticas de cessação, com alegações que confundam a população**, principalmente quanto a potenciais benefícios destes produtos. O documento descreve que não há evidências científicas independentes e conclusivas que sustentem quaisquer uma destas alegações da indústria e que **estes produtos podem expandir o mercado de nicotina**, com **grande risco de causar dependência**, principalmente **entre crianças e adolescentes**. Quanto às substâncias tóxicas, **ainda que haja alguma evidência que demonstre a redução da exposição à algumas substâncias tóxicas, não há evidências que demonstrem que isto se traduza em redução de doenças.**

O documento destaca a presença de **sais de nicotina e de substâncias tóxicas nos cigarros eletrônicos e a grande diversidade de produtos com diferentes níveis de nicotina e tipos de aditivos.**

Destaca também que tais produtos podem servir como **porta de entrada para os cigarros convencionais e para a renormalização do ato de fumar**. Há também preocupações com o ***marketing* dos produtos de tabaco aquecido**, que tem sido fortemente **promovidos com mensagens implícitas e explícitas de que são menos tóxicos que os cigarros convencionais**, explorando a falta de consenso sobre a os danos, **confundindo consumidores e evadindo ou impedindo a introdução de regulações que tratem destes produtos**.

O lançamento do Relatório ocorreu em julho/2019, na cidade do Rio de Janeiro, onde o Brasil foi reconhecido publicamente pela OMS por sua exitosa política de controle do tabaco, diante da constante redução da prevalência do tabagismo no país e da implementação das medidas e compromissos assumidos com a ratificação da Convenção-Quadro.

f) Custo do Tabagismo

Causa:

- Impacto no aumento dos custos do tabagismo no Brasil.

Consequência:

- Aumento da prevalência de doenças (danos imunológicos, pulmonares e cardíacos).

A mensuração dos **custos diretos e indiretos causados pelo tabagismo** e a sua comparação com os impostos pagos pelos fabricantes de produtos de tabaco foi objeto de estudo realizado pela Fundação Oswaldo Cruz (Fiocruz) e pelo Instituto de Efetividade Clínica e Sanitária da Argentina (IECS). [xxx]

O relatório completo, divulgado inicialmente em 2017, utilizou dados do Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística (IBGE) e de Sistemas de Informação do Ministério da Saúde, para calcular os **custos com a mortalidade e o adoecimento causados pelo uso de produtos de tabaco.** Além dos altíssimos **custos diretos com a assistência médica** atribuída ao tabagismo **(R$ 39.394.369.233,00)** os custos **indiretos** atribuídos à perda de produtividade por morte prematura e incapacidade também foram muito altos **(R$ 17.503.786.333,00)**, totalizando aproximadamente **57 bilhões de reais/ano**. Por outro lado, 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.

O estudo conclui que o aumento de preços através dos impostos é uma medida custo efetiva para o enfrentamento do tabagismo, e que os recursos arrecadados poderiam ser utilizados em políticas públicas de fortalecimento das ações para o controle do tabagismo, educação, prevenção, pesquisas, dentre outras.

Em **dezembro de 2020, novos dados foram publicados** por meio do Documento técnico nº 60, com a atualização e cálculo de outros custos, como os relativos ao cuidado informal.[xxxi] Com relação aos cálculos para o Brasil, estima-se que os custos diretos ao sistema de saúde sejam de **50,28 bilhões de reais; os custos com perda de produtividade aproximadamente 42,45 bilhões e os custos relacionados aos cuidados familiares estejam na ordem de 32,4 bilhões**, devido à dedicação de tempo ao cuidado das pessoas que adoecem. Estima-se que 3, de cada 4 são mulheres e que dispendam até 6h/dia com tais cuidados.[xxxii]

Desta forma, atualmente, o custo total do tabagismo passaria dos **125 bilhões de reais por ano**. Apesar de os DEF não serem objeto deste estudo, há que se ter uma preocupação com tais produtos, uma vez que estudos apontam que eles causam dependência, são atrativos e que podem ser porta de entrada para o uso de cigarros convencionais.

Prevalência do tabagismo no Brasil

Causas:

- Impacto na redução do tabagismo no Brasil;
- Experiências internacionais demonstram risco individual e coletivo, com aumento expressivo do uso por crianças e adolescentes;
- Dependência, devido à presença de nicotina, em especial dos sais de nicotina e de altas concentrações.

Consequências:

- Iniciação de não fumantes ao tabagismo;
- Aumento do consumo/uso do produto por crianças e adolescentes.

O Plano para DCNT[xxxiii] apresenta uma projeção do tabagismo em adultos com 18 anos ou mais, nas 26 capitais e Distrito Federal, considerando o período de 2006 a 2022. Para este cálculo foram utilizados dados de prevalência da pesquisa Vigitel de 2006 a 2010. A projeção previa uma queda média anual de 0,3% de 2010 a 2022. Todos os valores de prevalência mensurados pelo Vigitel de 2010 a 2018[xxxiv] estiveram abaixo da projeção realizada. Tal fato confirma a tendência de **queda na prevalência do tabagismo até o momento, estimando que se mantenha nos próximos anos**.

O referido Plano destaca a importante redução da prevalência do tabagismo no Brasil, que em 1989 era de 34,8% e em 2008 foi de 17,2%. O dado nacional mais recente descrito no documento (15%) foi o apresentado pela Pesquisa Nacional de Saúde, de 2013.[xxxv] Em pesquisa realizada pela Fiocruz, em 2015, o uso de tabaco nos últimos 30 dias, por brasileiros de 12 a 65 anos, foi de 13,6%, o que corresponde à 20,8 milhões de pessoas.[xxxvi]

A Pesquisa Nacional de Saúde (PNS 2019), divulgada em novembro de 2020, apontou a prevalência atual de uso de produtos derivados do tabaco no Brasil está em 12,8%, valor abaixo dos 14,9% registrados pela PNS 2013. Portanto, é possível notar a continuidade da queda da prevalência de tabagismo no país.[9]

O Plano supracitado reúne os compromissos, metas e alguns resultados alcançados pelo Governo brasileiro no combate à epidemia tabágica. Portanto, todas as **medidas adotadas pela Anvisa** ou por qualquer outro Órgão governamental precisam estar **alinhadas com a diminuição da prevalência do tabagismo e da dependência à nicotina**, o avanço no cumprimento da Convenção-Quadro e a todos os compromissos internacionais e nacionais estabelecidos. Qualquer ação que represente risco de retrocesso a estas políticas deve ser evitada, sob pena de se expor a população a riscos que foram sendo minimizados ao longo de décadas.

Prevalência dos DEF no Brasil

[9] Painel de Indicadores de Saúde – Pesquisa Nacional de Saúde: https://www.pns.icict.fiocruz.br/painel-de-indicadores-mobile-desktop/, acessado em 17/05/2021.

Causas:

- Impacto na redução do consumo de nicotina estabelecida pela CQCT;
- Produtos tecnológicos e atrativos para crianças e adolescentes.

Consequências:

- Iniciação de não fumantes ao tabagismo;
- Aumento do consumo/uso do produto por crianças e adolescentes;
- Aumento dos agravos à saúde associados ao uso duplo (DEFs e cigarros convencionais).

Quanto à prevalência do uso de dispositivos eletrônicos para fumar no Brasil, os dados são limitados, pois estes produtos têm a sua importação e comercialização proibidas desde 2009. Entretanto, alguns estudos foram realizados e outros estão sendo conduzidos. Seguem os resultados dos inquéritos realizados:

- Projeto Internacional de Avaliação das Políticas de Controle do Tabaco – Projeto ITC[xxxvii]: foram realizadas entrevistas por telefone em 3 ondas (1ª - 2009, 2ª - 2012/13 e 3ª - 2016/17) com uma coorte de 1200 fumantes e 600 não fumantes, nas cidades do Rio de Janeiro, São Paulo e Porto Alegre. Questões relativas aos cigarros eletrônicos foram abordadas nas ondas 2 e 3. Foi observado que **o uso regular destes produtos no Brasil (capitais pesquisadas) (1%) se manteve baixo** quando comparado a outros países avaliados pelo mesmo instrumento, pois o país teve a segunda menor percentagem entre os 21 países que integraram a pesquisa. Entretanto, observou-se um **aumento significativo na experimentação entre os fumantes (7% para 19%) e entre ex-fumantes (7% para 13%)** no intervalo de aproximadamente 4 anos entre a 2ª e 3ª ondas. O percentual de **experimentação entre não fumantes** se manteve inalterado (2%) entre as 2 ondas.

- O III Levantamento Nacional sobre o Uso de Drogas pela População Brasileira[xxxviii], publicado em 2017 pelo Instituto de Comunicação e Informação Científica e Tecnologia em Saúde ICICT/Fiocruz, aponta que 0,43% da população brasileira fez uso de cigarro eletrônico nos últimos 12 meses. Isso significa um total de aproximadamente 600 mil pessoas.[xxxix]

- Em 2018 o IBOPE Inteligência realizou uma pesquisa[xl] no Brasil, com representatividade nacional, que mostrou a incidência de 0,3% de uso de cigarros eletrônicos pela população adulta de 18 a 64 anos. A pesquisa foi realizada de abril a agosto de 2018 e contou com 50.025 entrevistas.

- A pesquisa Vigitel 2019 incluiu pela primeira vez questionamentos relativos aos DEF, com o objetivo de conhecer a prevalência de uso e experimentação, bem como conhecer o perfil dos usuários de cigarros eletrônicos nas capitais e no Distrito Federal. Tal pesquisa não possui uma abrangência nacional, entretanto, fornece um panorama do que acontece nos grandes centros brasileiros. Os resultados mostraram que 6,70% da população acima de 18 anos já fez uso de DEF na vida e que 2,32% fazem uso diário ou ocasional. Com relação à faixa etária, **80% dos indivíduos que já usaram DEF tem de 18 a 34 anos.** Quanto ao uso atual, os homens representam mais do que o dobro das mulheres. Também há dados quanto ao **uso dual de DEF e cigarros convencionais**, cerca de 6,86% dos fumantes fazem uso de DEF. A pesquisa retrata que **mais da metade dos usuários de DEF** durante a vida ou atualmente, **nunca fumou cigarro convencional**.[xli]

- A PNS 2019 apontou que 0,6% da população brasileira, de 15 anos ou mais utilizam dispositivos eletrônicos com nicotina líquida ou folha de tabaco picado. A pesquisa também mostra os índices por Estado e Região. Os maiores índices foram encontrados no Distrito Federal (2,2%), Mato Grosso do Sul (2,1%) e Paraná (2,1%), entretanto, grande parte dos Estados Brasileiros apresenta índices abaixo de 0,7%.[xlii]

- A Pesquisa Nacional de Saúde do Escolar – PeNSE, de abrangência nacional e periodicidade eventual, foi realizada no país em 2009, 2012, 2015 e mais recentemente em 2019. Esta pesquisa avalia diversas questões e fatores de risco relacionados a estudantes de 13 a 17 anos, tais como o uso de álcool e outras drogas, tabagismo, sedentarismo, hábitos alimentares, etc. Em 2019, pela primeira vez, foi inserido questionamento quanto ao uso de cigarros eletrônicos. Os resultados encontrados mostram uma prevalência de uso atual de cigarros eletrônicos de **2,8%**[xliii], percentual mais alto do que o encontrado para a população brasileira (0,6% - PNS 2019). Tais índices indicam que crianças e adolescentes são mais expostos e suscetíveis ao uso destes produtos.

Produtos

Toxicidade

Causas:
- Variedade de composições com diferentes efeitos tóxicos;
- Desconhecimento dos impactos à saúde a médio e longo prazos.

Consequência:
- Aumento da prevalência de doenças (danos imunológicos, pulmonares e cardíacos).

A toxicidade dos dispositivos eletrônicos para fumar (DEF), e seus refis, tem sido relatada em diversos estudos. Como já mencionado em outras partes deste documento, tanto os DEF com refis líquidos, quanto os que aquecem o tabaco, apresentam substâncias tóxicas em suas emissões.

Um estudo conduzido especificamente com o produto iQOS demonstrou que a **pirólise e derretimento do polímero plástico utilizado no filtro do HEETS** (refil de tabaco que deve ser acoplado ao equipamento), apresenta emissão de uma substância com perigosa toxicidade, segundo os autores, denominada de **formaldeído cianohidrina**.[xliv] Esta substância é gerada a partir da temperatura de 90ºC. Foram realizados testes procedendo à limpeza após a utilização de um HEETS e também com a limpeza conforme indicada pelo fabricante, após 20 HEETS.

A toxidade desse componente pode ser ilustrada pelo relato de dois casos fatais de intoxicação por ingestão de cianohidrinas, em envenenamento intencional (suicídio) e assassinato.[xlv]

Um estudo demonstrou que em curto espaço de tempo a **inalação de aerossol do iQOS gerou danos e mudanças pro-inflamatórias pulmonares**, de maneira semelhante aos cigarros combustíveis. O estudo foi conduzido por meio da mensuração de marcadores de danos pulmonares em ratos, expostos por 2 semanas, 5h/dia, a 20 HEETS ou 20 cigarros convencionais.[xlvi]

Intoxicação

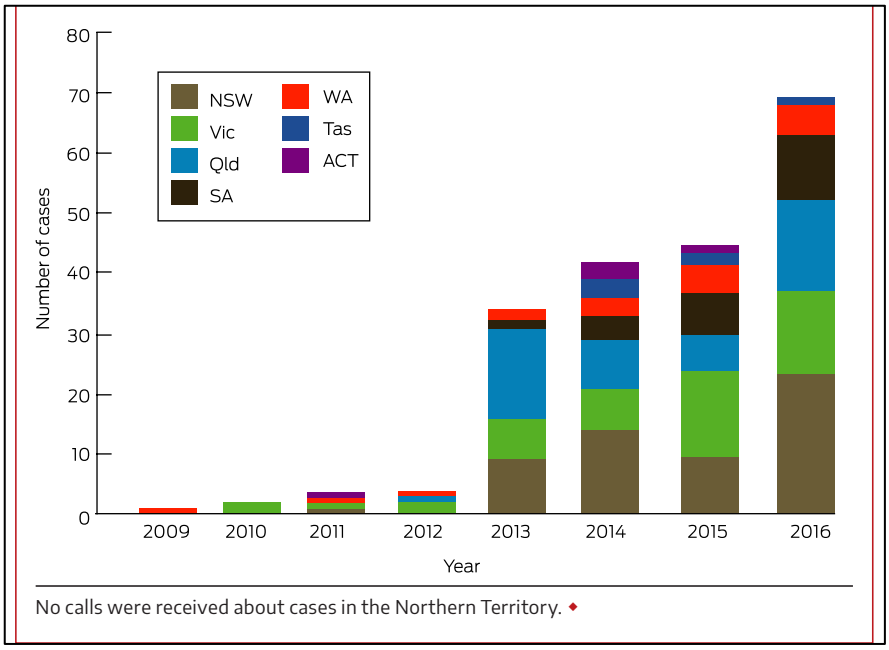
Causa:
- Queimaduras e outros agravos devido às explosões dos DEF e à ingestão dos e-líquidos.

Consequência:
- Aumento da prevalência de doenças (danos imunológicos, pulmonares e cardíacos).

Considerando que muitas vezes a nicotina é parte da composição da solução contida nos cartuchos, os usuários de DEF estão sujeitos a todos os efeitos causados pela exposição a esta substância, inclusive a intoxicação aguda (acidental ou intencional). Também não podem ser descartadas as sérias consequências em incidentes nos quais as crianças quebram o cartucho e ingerem acidentalmente a solução.

Um estudo [xlvii] demonstrou um aumento significativo nas ligações para o *Australian Poisons Information Centres (PICs)*, no período de 2009 a 2016, em diversas regiões da Austrália. Dessas intoxicações as crianças representavam 38%, e os adolescentes e adultos 62% dos eventos. Os casos vão desde a **ingestão acidental, contato do líquido com a pele e olhos até mesmo a ingestão e injeção proposital,** no caso dos jovens e adultos. O gráfico a seguir mostra a evolução dos casos ao longo dos anos.

Gráfico 4 - Número de casos de exposições reportadas aos Centros Australianos de Informação sobre Envenenamento, por ano e estado.



Fonte: *Exposures to E-cigarettes and Their Refills: Calls to Australian Poisons Information Centres, 2009–2016*.

Em junho/2018, uma **criança de 18 meses de idade foi a óbito na Austrália**, devido à **intoxicação** com líquido utilizado em cigarros eletrônicos.[xlviii] A criança ingeriu o líquido após um descuido da mãe e apresentou sinais de intoxicação momentos após a ingestão. Após atendimento de emergência a criança foi internada, entubada e ventilada, mas já com severo dano cerebral. Exame realizado em 04/06/2018 demonstrou danos cerebrais irreversíveis, o que levou a família autorizar o desligamento dos aparelhos de suporte à vida em 10/06/2018.

Um estudo de revisão sistemática avaliou publicações que descreveram sintomas de intoxicação por cigarros eletrônicos e complicações neurológicas, no período de 2010 a 2020. Foram selecionadas **38** publicações com relatos de **casos de intoxicação**, sendo 31 casos relacionados à ingestão de e-líquido com nicotina, além de outros onde houve também a injeção do e-líquido. A maioria dos casos foi relacionada a indivíduos do sexo masculino, com idade média de 29 anos. Os sintomas variam desde agitação, dor abdominal, vômito, taquicardia, até casos mais graves como convulsões, parada respiratória e cardíaca, edema e morte cerebral, dentre outros. **Dos 38 casos, houve 21 mortes, algumas precedidas de dias de internação e morte cerebral**.[xlix]

Os autores relatam que além da nicotina, outros componentes dos e-líquidos podem causar danos à saúde, apesar de não estar clara a sua correlação com os efeitos neurológicos da intoxicação. Outro ponto destacado é de que **não há antídoto para a intoxicação com nicotina**, uma vez que a única opção é um medicamento disponível apenas por via oral (mecamilamina), que não pode ser utilizado em muitos casos, devido ao estado clínico dos pacientes.

Causas:

- Variedade de composições com diferentes efeitos tóxicos;
- Presença de aditivos de aroma e sabor agradáveis, que causam maior atratividade e menor percepção de risco;
- Produtos tecnológicos e atrativos para crianças e adolescentes;
- Dependência, devido à presença de nicotina, em especial dos sais de nicotina e de altas concentrações;
- Desconhecimento dos impactos à saúde a médio e longo prazos.

Consequências:

- Iniciação de não fumantes ao tabagismo;
- Aumento do consumo/uso do produto por crianças e adolescentes;
- Aumento da prevalência de doenças (danos imunológicos, pulmonares e cardíacos).

Quanto à diversidade de DEF em comercialização, não há um levantamento exaustivo com o número total de marcas disponíveis, entretanto, alguns estudos demonstraram a existência de variedade de marcas e refis.

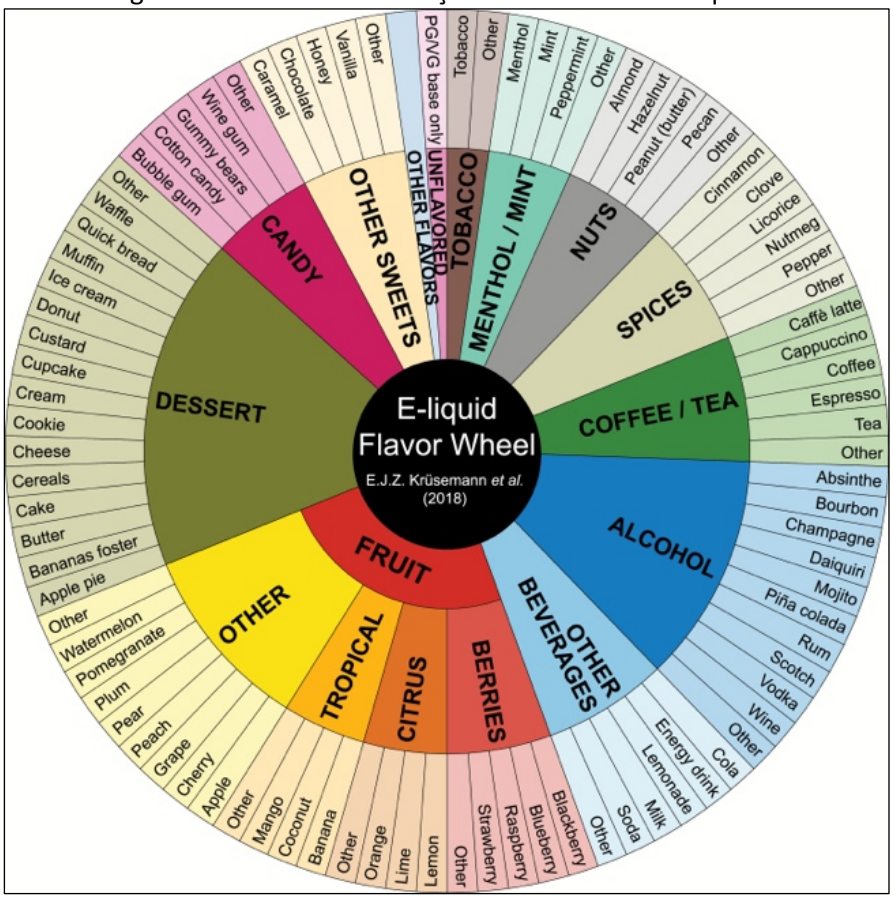
Observa-se também uma grande variedade de aditivos de aroma e sabor. Conforme descrito no documento *Partial guidelines for implementation of Articles 9 and 10* da Convenção-Quadro, estes **aditivos são usados em produtos de tabaco com a finalidade de gerar atratividade**.[I] Além de sua utilização em produtos de tabaco convencionais[10], percebe-se o uso e expansão de sabores para os DEF, principalmente os que utilizam e-líquidos.

Um estudo publicado em 2014 monitorou as marcas comercializadas pela internet de 2012 a 2014, e registrou o aparecimento de 10,5 marcas e 242 novos aditivos por mês, totalizando **466 marcas com seus próprios *websites* e 7.764 aditivos único**s.[Ii]

Uma revisão da literatura avaliou diversas publicações sobre aditivos de aroma e sabor e propôs uma classificação destes aditivos, presentes em dispositivos eletrônicos para fumar comercializados. Após avaliar os artigos disponíveis e eleger os quer fariam parte do estudo, os pesquisadores propuseram uma classificação com 13 categorias principais e 90 subcategorias de aditivos.[Iii]

[10] Nota: no Brasil, a Anvisa tenta proibir o uso de aditivos em produtos fumígenos desde a publicação da RDC nº 14/2012, entretanto, enfrenta judicializações por parte da Indústria do Tabaco, o que ainda impede a ampla aplicação dos efeitos da norma. https://www.gov.br/anvisa/pt-br/assuntos/tabaco/aditivos.

Figura 3 - Roda de classificação de aditivos em e-líquidos



Fonte: *An E-Liquid Flavor Wheel: A Shared Vocabulary Based on Systematically Reviewing E-Liquid Flavor Classifications in Literature*[liii]

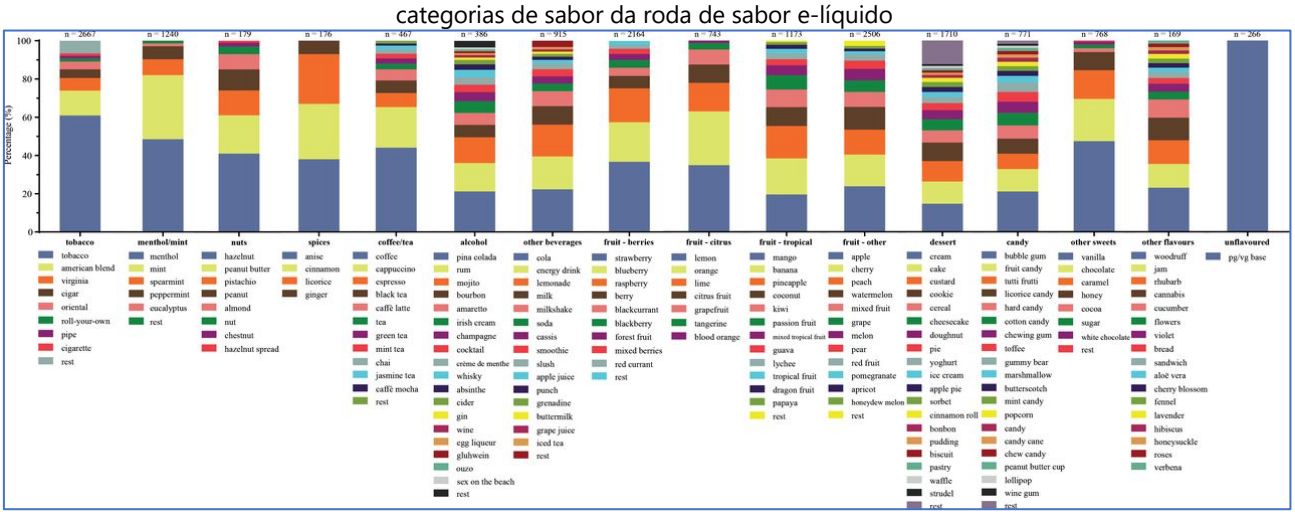
Pesquisadores avaliaram as características da atratividade exercida pelos cigarros eletrônicos para consumidores holandeses e as preferências por aditivos. As respostas foram analisadas por sexo, nível educacional e características dos participantes: não usuários (nunca usaram cigarros convencionais ou eletrônicos), fumantes (exclusivamente de cigarros convencionais), usuários duais (cigarros convencionais e eletrônicos) e *vapers* (usam exclusivamente cigarros eletrônicos).

A **variedade de aditivos foi um fator de maior atratividade** para *vapers* (68,9%), seguido por usuários duais (34,4%), fumantes (30,4%) não usuários (10,3%), **seguido pelo *design* dos cigarros eletrônicos**. Os **fumantes e não usuários** manifestaram **interesse em experimentar cigarros eletrônicos com aditivos**, o que chamou a atenção foi o maior percentual de interesse pela experimentação entre os não usuários (68%). Entre os fumantes, os aditivos mais atrativos foram tabaco (30%) e mentol/menta (18%), já entre os não usuários os maiores interesses foram distribuídos entre mentol/menta (19%), outros doces (19%) e frutas (14%). Os aditivos de tabaco e mentol/menta foram os preferidos respectivamente por usuários duais (52% e 26%) e *vapers* (43% e 19%) no uso corrente de cigarro eletrônicos.[liv]

Em outro estudo conduzido no mercado Holandês, pesquisadores encontraram em 2017 mais de **19.200 diferentes e-líquidos**[11] e **250 flavorizantes únicos**, de acordo com as informações de fabricantes. Os e-líquidos foram classificados em categorias principais e em subcategorias dentro de cada grupo. As categorias com mais variedade de e-líquidos foram as de frutas (34%), tabaco (16%) e sobremesas (10%). Os pesquisadores concluíram que a **variedade de produtos disponível no mercado reflete a preferência dos usuários de cigarros eletrônicos por aditivos**, já registrada em literatura.[lv]

[11] Nota: os dados foram extraídos do *European Common Entry Gate (EU-CEG) system*: https://ec.europa.eu/health/euceg/introduction_en. Acessado em 25/06/2021.

Gráfico 5 - Distribuição de subcategorias (ou seja, sabores específicos de e-líquido) dentro de cada uma das principais categorias de sabor da roda de sabor e-líquido



Fonte: Figura 2 - Nearly 20 000 E-Liquids and 250 Unique Flavour Descriptions: An Overview of the Dutch Market Based on Information from Manufacturers.

Ainda com relação aos aditivos, outro estudo demonstra a **diversidade de substâncias químicas** que são mais prevalentes na constituição de algumas categorias de flavorizantes em e-líquidos.[lvi] É importante observar que um estudo desta natureza elucida o fato de que um determinado sabor de e-líquido, p. ex "fruta", não significa a presença da respectiva fruta, mas sim de várias substâncias químicas, que combinadas geram o referido sabor. Como exemplo, citamos parte do material suplementar para a tabela 2 deste estudo, onde foram listados 39 flavorizantes mais prevalentes em e-líquidos da categoria "Fruta (tropical)":

Quadro 3: Prevalência de substâncias químicas em categorias de aditivos

Categoria	*Substâncias adicionadas em mais de 10% dos e-liquidos da respectiva categoria*	*Prevalência (% de e-líquidos que contém estas substâncias, com relação ao total dos e-líquidos analisados)*
Fruta (tropical)	*Ethyl Butyrate*	*38.5%*
	Vanillin	*36.5%*
	Isoamyl Acetate	*32.0%*
	Ethyl Acetate	*31.2%*
	Ethyl maltol	*30.7%*
	Cis-3-hexenol	*29.1%*
	Ethyl Hexanoate	*27.2%*
	Furaneol	*26.2%*
	Maltol	*24.9%*
	γ-Decalactone	*23.8%*
	Allyl Hexanoate	*22.8%*
	Acetic Acid	*21.8%*
	Ethyl 2-Methyl Butyrate	*19.7%*
	Ethyl Vanillin	*19.6%*
	γ-Undecalactone	*19.2%*
	Isoamyl Isovalerate	*19.2%*
	Butyric Acid	*18.7%*
	Benzyl Alcohol	*18.4%*
	γ-Nonalactone	*18.4%*
	Benzaldehyde	*17.6%*
	Isoamyl Butyrate	*15.8%*

	Methyl cyclopentenolone	*15.4%*
	Benzyl Acetate	*15.4%*
	Limonene	*15.3%*
	Hexanoic Acid	*15.2%*
	Ethyl Propionate	*15.0%*
	γ-Octalactone	*14.7%*
	Linalool	*14.7%*
	Ethyl Isovalerate	*14.4%*
	Lemon oil	*13.4%*
	2-Methyl Butyric Acid	*13.4%*
	Hexyl Acetate	*12.7%*
	Cis-3-hexenyl Acetate	*12.7%*
	Methyl Cinnamate	*12.2%*
	Sucralose	*11.8%*
	δ-Decalactone	*11.4%*
	Eugenol	*11.2%*
	Piperonal	*11.1%*
	Acetoin	*10.5%*

Fonte: adaptado do material suplementar, tabela S2, do estudo *Comprehensive overview of common e-liquid ingredients and how they can be used to predict an e-liquid's flavour category*.

Tal diversidade de substâncias químicas encontradas, em apenas uma das diversas categorias de flavorizantes, evidencia as infinitas possibilidades de uso de substâncias químicas, combinadas entre si e com outras presentes em outros aditivos. Tal **diversidade**, de acordo com os dados apresentados nos estudos mencionados neste AIR, evidencia as **infinitas possibilidades de combinação de flavorizantes e substâncias químicas**, **impossibilitando uma análise dos riscos à saúde relativos a cada composição disponível** no mercado. Além do fato de que os e-líquidos (e substâncias presentes) podem ser combinados por usuários, em DEF de modelos "tanque", onde a pessoa "customiza" o e-líquido a ser utilizado.

Aditivos também fazem parte da composição dos refis de tabaco utilizados nos DEF do tipo tabaco aquecido. Como exemplo, cita-se as marcas *glo*, *Ploom* e *iQOS*. O produto glo está disponível na Itália nos seguintes sabores, de acordo com o site da empresa British American Tobacco (BAT)[12]: tabaco clássico, tabaco terracotta, menta, menta fresca, frutado, tropical, frutado doce e frutado menta. O produto *Ploom* (Evo sticks), da empresa Japan Tobacco INternational (JTI), é vendido em 4 diferentes sabores no site da marca no Reino Unido[13]: Bronze e Sepia (sabor tabaco) e *Emerald* e *Purple* (sabor mentolado, com micro-chips para sensação refrescante e intensidade de sabor). Quanto ao produto iQOS, conforme site do *U.S Food and Drug Admistration* (FDA), o produto está disponível nos sabores *menthol* e *fresh menthol*.[14]

Outro estudo avaliou a correta indicação do **quantitativo de nicotina** em rótulos de e-líquidos, a partir de 23 estudos que avaliaram 545 produtos. Foi demonstrada a existência de **inconsistências entre os quantitativos indicados nos rótulos e os mensurados nos testes**, como exemplo, 15 e-líquidos europeus que conforme os rótulos tinham menos de 20mg/mL, continham mais do que esta quantidade. Além dos efeitos tóxicos da nicotina, o estudo menciona que os **aditivos dos e-líquidos causam danos à saúde**, tais como a EVALI[15] e o dano pulmonar conhecido como "pulmão de pipoca". O **mentol**, citado em outros estudos como um dos preferidos pelos consumidores, **reforçaria os efeitos da nicotina**, modificando sua absorção e metabolismo.[lvii]

[12] Site Glo Itália: https://www.discoverglo.com/it/it/discover-glo, acessado em 17/05/2021.
[13] Site Ploom UK: https://www.ploom.co.uk/heated-tobacco/, acessado em 17/05/2021.
[14] Site FDA - iQOS: https://www.fda.gov/media/124248/download, acessado em 17/05/2021
[15] EVALI: e-*cigarette, or vaping, product use-associated lung injury*

Ainda com relação à grande variedade de DEF, **a agência FDA, até setembro/2020, recebeu mais de 58.000 solicitações de autorização para comercialização de cigarros eletrônicos** com refis líquidos (ENDS).[16] Tal número demonstra a crescente variedade de marcas e refis destes produtos.

Iniciação

Causas:

- Impacto na redução do tabagismo no Brasil;
- Efeito porta de entrada para o tabagismo convencional e outras drogas;
- Presença de aditivos de aroma e sabor agradáveis, que causam maior atratividade e menor percepção de risco;
- Produtos tecnológicos e atrativos para crianças e adolescentes;
- *Marketing* da IT para uma maior aceitação dos DEF;
- Usuários não percebem os DEF como produtos derivados do tabaco e os riscos associados a estes produtos;
- Estudos apresentados pela IT são insuficientes para comprovar suas alegações de risco reduzido e auxílio na cessação.

Consequências:

- Efeito porta de entrada para tabagismo e outras drogas;
- Iniciação de não fumantes ao tabagismo;
- Aumento do consumo/uso do produto por crianças e adolescentes;
- Aumento da prevalência de doenças (danos imunológicos, pulmonares e cardíacos);
- Normalização do ato de fumar (produtos mais aceitos socialmente).

A iniciação ao uso de produtos de tabaco convencionais, a partir do uso de cigarros eletrônicos, assim como a iniciação ao uso de nicotina, por indivíduos que nunca fumaram, tem sido objeto de diversos estudos, principalmente com relação à crianças e adolescentes. **Estudos demonstram que há mais chances de um usuário de cigarro eletrônico migrar para o uso de cigarros convencionais, quando comparados a não usuários de cigarros eletrônicos na linha de base**.

Estudo avaliou a iniciação e frequência de uso de cigarros convencionais, a partir do **uso de cigarros eletrônicos na linha de base**. Foram observadas **elevadas chances destes usuários iniciarem o uso de cigarros convencionais** no acompanhamento: experimentação (OR[17] 4,57), uso infrequente (OR 4,27) e uso frequente (OR 3,51). Com relação ao uso de cigarros eletrônicos nos últimos 30 dias, na linha de base, o estudo calculou as chances de uso destes e outros produtos no acompanhamento: relato de uso exclusivo de cigarros eletrônicos no acompanhamento (OR 7,28), uso exclusivo de cigarros convencionais (OR 3,84) e uso dual (OR 8,86).[lviii]

Estudo avaliou resultados de 3 coortes e buscou avaliar a associação do uso de charutos na linha de base e uso de cigarros no acompanhamento. Dos indivíduos que usavam charutos na linha de base, foi observado que 31,3% experimentaram cigarros no acompanhamento (OR 2,26). Esta **chance aumentou quando houve o uso de cigarros eletrônicos na linha de base** (OR 5,87).[lix]

Com relação à percepção da facilidade do uso de cigarros eletrônicos com e sem aditivos e da susceptibilidade de uso de cigarros eletrônicos, estudo avaliou as 2 ondas (2013-2014 e 2014-2015) do estudo *Path*. Dos jovens que nunca usaram produtos de tabaco na onda 1, 21,2% perceberam que **o uso de cigarros eletrônicos com aditivos era mais fácil do que aqueles sem aditivos**, 43,1% não viram diferença e

[16] Tobacco Product Applications: Metrics & Reporting: https://www.fda.gov/tobacco-products/market-and-distribute-tobacco-product/tobacco-product-applications-metrics-reporting, acesso em 17/05/2021.
[17] *Odds ratio* (OR): estimativa de risco relativo.

4,1% mais difícil. O estudo demonstra que os jovens que perceberam os cigarros eletrônicos com aditivos como sendo mais fáceis de usar, tiveram maior susceptibilidade de uso (41,0% - OR 1,43), chance de iniciação (10,6% - OR 1,32) e de uso de cigarros eletrônicos nos últimos 30 dias (3,4% - OR 1,25) na onda 2.[lx]

Pesquisadores avaliaram os dados apresentados pela empresa Philip Morris International (PMI), relativos ao produto iQOS, ao FDA, por ocasião da submissão da aplicação MRTP. A **avaliação concluiu que os estudos da PMI falharam em provar que o iQOS não teria apelo a jovens, não fumantes ou ex-fumantes, e que não seria percebido como um produto ausente de risco.** Foi também detectada a ausência de estudos independentes entre adolescentes, assim como problemas no desenho e implementação dos estudos. Exemplifica que a embalagem do produto é similar a i-*phones* e a outros *smartphones* e que **lojas do produto, p.ex. na Coréia, são tecnologicamente similares às lojas da *Apple* ou *Microsoft*., e que isto pode aumentar o apelo que o produto exerce em jovens e adultos jovens**.[lxi]

O referido estudo relata também que a **PMI falha em demonstrar que o iQOS seja um produto que apresente benefício para a população** como um todo e destaca a presença de 3 distintos aditivos, e a maior probabilidade de uso de produtos com aditivos por jovens e adultos jovens. Por fim, os pesquisadores apontam que a PMI falha em demonstrar as percepções de adolescentes, jovens adultos e adultos com relação aos apelos de redução de risco à saúde e cessação, uma vez que evidências demonstram que adolescentes são mais propensos a usarem produtos que julguem ser mais seguros.

Em um estudo conduzido com adultos **jovens** australianos, de 18 a 25 anos, **que nunca fumaram cigarros convencionais, foi observada uma maior e significativa suscetibilidade ao uso destes produtos entre aqueles que usavam cigarros eletrônicos de forma corrente**. Neste grupo, a curiosidade, vontade e a intenção de fumar cigarros convencionais foi maior do que entre os jovens que nunca utilizaram cigarros eletrônicos.[lxii]

Um estudo de revisão sistemática e metanálise, publicado em 2017, avaliou 9 estudos longitudinais que incluíram 17.389 adolescentes e jovens adultos. As evidências demonstram que o **uso de cigarro eletrônico (e-cig) na linha de base está associado a grande risco de iniciação (OR 3,62) e de uso de cigarros convencionais nos últimos 30 dias (4,28)** no acompanhamento (*follow-up*). A probabilidade de iniciação ao cigarro convencional é de 30,4% para aqueles que já usaram cigarros eletrônicos na linha de base, *versus* 7,9% de não usuários de e-cig. A probabilidade de uso de cigarros convencionais nos últimos 30 dias no *follow-up*, foi de 21,5% para usuários de cigarros eletrônicos na linha de base, contra 4,6% para não usuários de e-cig.[lxiii]

Em 2020 foi publicada uma revisão sistemática com metanálise, realizada por pesquisadores brasileiros, onde foram avaliados os riscos de experimentação de cigarros convencionais e tabagismo atual a partir do uso de cigarros eletrônicos. O estudo demonstrou que o **risco de experimentação de cigarros convencionais é 3,5 vezes maior entre as pessoas que usaram cigarros eletrônicos, assim como em mais de 4 vezes as chances de tabagismo atual (últimos 30 dias)**.[lxiv] Os autores optaram por inserir nesta revisão somente estudos com indivíduos não fumantes, na linha de base, o que garante que a exposição aos produtos convencionais ocorreu durante o estudo. Por fim, o estudo alerta para o risco da autorização de comercialização destes produtos no Brasil, que pode resultar no **aumento da prevalência do tabagismo e de doenças relacionadas.**

O relatório do *Public Health England* (PHE), publicado em 2021, demonstra que **20,6% de jovens entre 11 e 18 anos usaram cigarro eletrônico antes do cigarro convencional**.[lxv]

Estudo recente, publicado em 2021, avaliou os riscos de uso de produtos de tabaco aquecido (HTP) e a recaída/iniciação ao uso de cigarros combustíveis após 1 ano de acompanhamento, por ex-fumantes e não fumantes Japoneses. O estudo contextualiza que o Japão foi o primeiro país onde houve a comercialização destes produtos. Trata-se de um estudo de coorte, com ondas realizadas em 2019 e 2020 e com 76,6% de respostas no *follow-up*. Os pesquisadores concluíram que há **relação entre o uso de produtos de tabaco aquecido e a recaída ou iniciação ao uso de cigarros combustíveis**, após um ano. Entre os ex-fumantes de cigarros convencionais, que pararam de fumar há no mínimo 1 ano e que usavam HTP, a chance de usar cigarros convencionais após 1 ano foi de OR 2,8; chance ainda maior foi encontrada entre os não fumantes de cigarros convencionais que usavam HTP, com OR 9,95.[lxvi]

O apelo que os DEF exercem, principalmente entre os mais jovens, pode ser um fator que leva à iniciação do uso do produto. Um estudo qualitativo para medir as percepções, crenças e comportamentos

das pessoas frente ao produto iQOS entrevistou especialistas, realizou análise das embalagens e conduziu 12 grupos focais com adultos Suíços e Japoneses, em 2016. As entrevistas com especialistas demonstraram que os **jovens estão mais apegados à tecnologia**, como forma de liberdade de expressão, busca por destaque e realização de desejos, dentre outros aspectos. O ***marketing*** **dos produtos os apresenta como sofisticados, elegantes, limpos, personalizados**, e em eventos minimalistas, com convidados, embaixadores e socialização.

Os grupos focais japoneses mostraram a **percepção das pessoas quanto ao produto, como sendo limpo, chique e puro** e que eram usados para socialização com pessoas não fumantes. Destaque pode ser dado à algumas falas obtidas no estudo, quais sejam: "A maioria dos meus amigos têm filhos pequenos e comecei a me sentir desconfortável ao fumar perto deles. Portanto, agora estou apenas usando IQOS" e "Gosto de fumar iQOS enquanto assisto à TV com minha família em casa. O iQOS é o melhor para fumar em casa porque não cria cinzas ou odores". Na Suíça, participantes informaram que começaram a fumar para impressionar amigos, como forma de revolta contra autoridades, entretanto, várias críticas foram realizadas ao produto. **Os pesquisadores concluem que os produtos de tabaco aquecido podem atrair os consumidores, principalmente em culturas que prezam pela limpeza, pela exclusividade e pela tecnologia**.[lxvii]

Recaída ao tabagismo

Causas:

- Impacto na redução do consumo de nicotina estabelecida pela CQCT;
- Impacto na redução do tabagismo no Brasil;
- Impacto no Programa Nacional de Controle do Tabagismo.

Consequência:

- Aumento da prevalência de doenças (danos imunológicos, pulmonares e cardíacos).

A possibilidade de recaída ao tabagismo, a partir do uso de cigarros eletrônicos, tem sido motivo de preocupação para autoridades sanitárias, uma vez que tal fato coloca em cheque as políticas de controle do tabaco e de redução do tabagismo e da dependência à nicotina, assumidas pelos países membros da Convenção-Quadro para o Controle do Tabaco.

Um estudo de revisão sistemática com metanálise, publicado em 2021, utilizou as bases Medline, Embase e Lilacs, recuperando 632 estudos e incluindo 3 deles na síntese quantitativa. Tais estudos foram conduzidos nos Estados Unidos, Reino Unido e França, em amostragem que variaram de 374 a 4.094 ex-fumantes. O **estudo indicou que ex-fumantes, que ocasionalmente utilizam cigarros eletrônicos, apresentaram risco aproximadamente duas vezes maior de recaída**, quando comparado a não usuários (RR=1,98; IC95% 1,31–2,98; I^2 54,4%; 3 estudos).[lxviii]

Uso de drogas ilícitas

Causa:

- Uso de plantas e outras substâncias que causam dependência (drogas);
- Não há estudos conclusivos sobre segurança e eficácia para o uso terapêutico (cessação).

Consequência:

- Efeito porta de entrada para tabagismo e outras drogas.

Com relação à **utilização de maconha por meio de cigarros eletrônicos**, os dados da pesquisa *Monitoring the Future* (MTF) de 2017 a 2019 também demonstram um **aumento significativo do uso entre estudantes de todos os graus**. O aumento do uso foi observado nos três recortes da pesquisa: nos últimos 30 dias; nos últimos 12 meses e durante a vida. Pesquisadores relatam que o aumento absoluto de uso por jovens do 12º grau, de 2018 a 2019 nos últimos 30 dias, foi o segundo maior observado em um único ano, nos 45 anos de história da pesquisa.[lxix]

O relatório *Monitoring the Future* (MTF) 2018 registra os percentuais de aumentos do uso de maconha por meio de cigarros, em apenas 1 ano, 2017 a 2018. Os índices subiram de 1,3% para 4,4% (estudantes do 8º grau – 13 a 14 anos); 4,2% para 12,4% (estudantes do 10º grau – 15 a 16 anos) e de 3,6% apara 13,1% (estudantes do 12º grau – 17 a 18 anos).[lxx]

Estudo longitudinal avaliou se o uso de cigarros eletrônicos apresentou correlação com o uso de cigarros convencionais e maconha, por adolescentes mexicanos. A pesquisa foi realizada com estudantes de 12 a 13 anos em 2015, e 20 meses após esta data, com o objetivo de avaliar entre estudantes que usavam cigarros eletrônicos na linha de base, a utilização de cigarros convencionais e maconha no segundo momento da pesquisa. Os pesquisadores concluíram que o **uso de cigarros eletrônicos na linha de base esteve associado ao uso de cigarros convencionais no segmento** (RR 1,41) e que **adolescentes que usaram cigarros convencionais e eletrônicos na linha de base foram mais propensos a utilizar maconha no *follow-up*** (RR 2,67). O uso apenas de cigarros eletrônicos não foi associado de forma independente ao uso de maconha no segmento.[lxxi]

Estudo longitudinal realizado em 2014 e 2015, com jovens hispânicos de Los Angeles, demonstrou que o **uso de cigarros eletrônicos aumenta a chance de uso de cigarros e maconha**, na segunda onda. O estudo também relata que os **cigarros eletrônicos não estão associados à cessação do uso de cigarros convencionais e maconha no acompanhamento**. Os pesquisadores apontam que usuários de cigarros eletrônicos, na linha de base, tiveram mais chance de usar cigarros convencionais no acompanhamento, comparados com não usuários de e-cig (OR 3,32), assim como uma maior chance de uso de maconha, no *follow-up* (OR 1,97).[lxxii]

Dependência

Causas:

- Variedade de composições com diferentes efeitos tóxicos;
- Desconhecimento dos impactos à saúde a médio e longo prazos;
- Iniciação de não fumantes ao tabagismo;
- Dependência, devido à presença de nicotina, em especial dos sais de nicotina e de altas concentrações.

Consequências:

- Epidemia de uso;
- Aumento do consumo/uso do produto por crianças e adolescentes;
- Aumento da prevalência de doenças (danos imunológicos, pulmonares e cardíacos).

A dependência à nicotina, consequência tanto do uso de produtos fumígenos tradicionais, como do uso de DEF, tem chamado a atenção de pesquisadores e de autoridades sanitárias. Dentre as preocupações está o uso de sais de nicotina em alguns cigarros eletrônicos, substância com efeitos e tratamento ainda a serem estudados. Sendo o Tabagismo uma doença pediátrica e tendo em vista que o uso de DEF tem tido alta prevalência entre crianças e adolescentes, faz-se necessário avaliar o comportamento destes produtos, principalmente nestas faixas etárias.

Um estudo avaliou os indicadores de dependência dos cigarros eletrônicos por jovens (16 a 19 anos) do Canadá, Inglaterra e Estados Unidos, entre os anos de 2017 e 2019. O **estudo demonstrou que a**

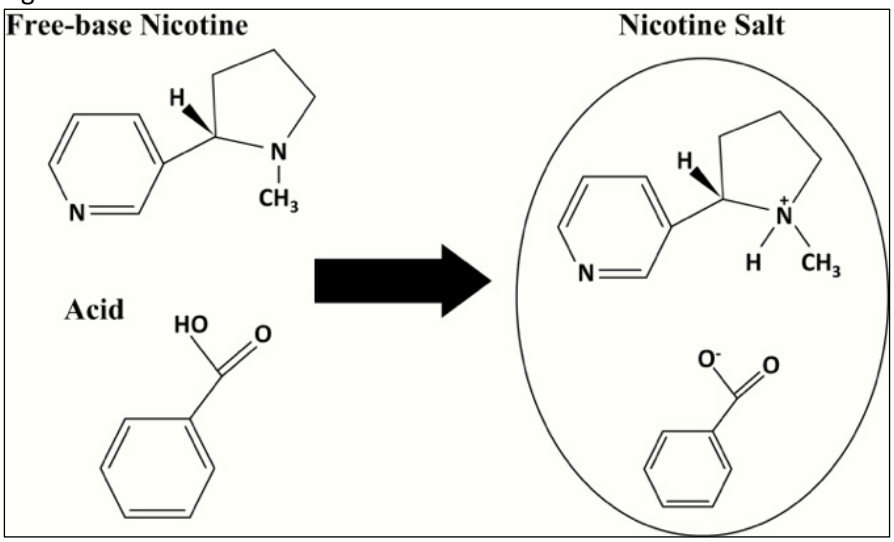
frequência de uso de cigarros eletrônicos foi significativamente mais alta em 2019, quando comparada a 2017. Houve um amento na vontade de uso do produto por mais dias e de forma mais intensa (Canadá – OR 1,69; Inglaterra – 1,55 e EUA – 1,88), assim como na sensação de estar um pouco ou muito viciado (Canadá – OR 1,99; Inglaterra – 1,44 e EUA – 1,99).[lxxiii]

Conforme relatório publicado pelo *Pubblic Health England* (PHE) em 2021, **56,6% dos jovens ingleses** de 16 a 19 anos, com uso corrente de cigarros eletrônicos nos últimos 30 dias, **reportaram o uso de sais de nicotina**.[lxxiv]

O CDC alerta, em seu site, que o uso de **sais de nicotina permite a inalação de uma maior quantidade de nicotina**, uma vez que há menos irritação quando se compara com a nicotina em base livre, tradicionalmente presente nos produtos de tabaco.[18] Conforme alerta do *Surgeon General* os **sais de nicotina podem facilitar a iniciação do uso regular destes produtos e a dependência à nicotina, principalmente por jovens**.[19]

Estudo identificou os ácidos presentes em e-líquidos, para entender a formação de diferentes sais de nicotina nestes produtos. Os sais de nicotina se formam com a adição de ácidos à solução de nicotina em base livre. Foram investigadas 23 marcas de e-líquidos disponíveis no mercado americano. Foram pesquisados 11 **ácidos orgânicos, sendo que 6 deles foram identificados nos líquidos: ácido lático, benzóico, levulínico, salicílico, málico e tartárico.** A maioria dos e-líquidos testados continham um ácido, mas **3 das marcas testadas continham múltiplos ácidos.** Os pesquisadores concluem que o tipo e concentração dos sais podem alterar as sensações nas vias aéreas, bem como a farmacologia dos aerossóis. Destaca as características sensoriais intrínsecas aos próprios ácidos.[lxxv]

Figura 4 - Sal benzoato de nicotina: ácido benzoico e nicotina em base livre



Fonte: *Characterization of Nicotine Salts in 23 Electronic Cigarette Refill Liquids*[lxxvi]

Pesquisadores avaliaram os efeitos do "sal de nicotina" (protonado com a adição de ácido benzóico à nicotina em base livre) presente no produto JUUL. Foi avaliado efeito desta substância com relação ao Ca^{2+} citoplasmático, cuja desregulação está relacionada a várias doenças, dentre elas **doenças autoimunes e vários tipos de câncer.** A conclusão foi de que o **e-liquido do produto JUUL é citotóxico**, principalmente os de sabor "menta", tendo permeabilidade e afetando organelas celulares e causando elevação de Ca^{2+}.[lxxvii]

A correlação do uso do produto JUUL e da epidemia de cigarros eletrônicos entre jovens americanos foi tema de matéria da revista *Time*, que entrevistou especialistas e apresentou evidências da amplitude da

[18] Quick Facts on the Risks of E-cigarettes for Kids, Teens, and Young Adults: https://www.cdc.gov/tobacco/basic_information/e-cigarettes/Quick-Facts-on-the-Risks-of-E-cigarettes-for-Kids-Teens-and-Young-Adults.html, acessado em 19/05/2021.

[19] Surgeon General´s advisory on E-cigarette Use Among Youth: https://www.cdc.gov/tobacco/basic_information/e-cigarettes/surgeon-general-advisory/index.html, acessado em 19/05/2021.

participação do produto no mercado americano, relatando as ações tomadas pelo FDA para conter o uso por crianças adolescentes, dentre outras questões.[20]

Estudo mensurou a irritação sensorial nas regiões nasal e traqueal de ratos e demonstrou que a nicotina em base livre tem o potencial de causar mais efeitos do que a nicotina protonada (sais de nicotina).[lxxviii] Tais achados corroboram com as informações veiculadas pelo *Center of Deseases Control and Prevention* (CDC), que alertam que os **sais de nicotina causam menos irritação e, portanto, facilitam a inalação** dos aerossóis emitidos pelos cigarros eletrônicos.

Redução de risco/danos

Causas:

- Interesse da IT em diversificar o mercado e aumentar seu lucro;
- IT induz à percepção de ausência ou redução de riscos dos DEF;
- Histórico de manipulação de dados científicos pela IT.

Consequência:

- Usuários não percebem os DEF como produtos derivados do tabaco e os riscos associados a estes produtos.

O desenvolvimento de produtos que prometiam redução de danos não é novo e o desfecho foi negativo, devido a isso, autoridades de saúde e cientistas têm muitas preocupações ao considerar promessas de produtos de tabaco que prometem a redução de danos à saúde. Tais promessas causaram significativos impactos à saúde pública, por conta da crença de que a migração para estes produtos traria benefícios à saúde de usuários de tabaco.[lxxix] [lxxx]

Cataldo e Malone em 2008 [lxxxi] pesquisando os documentos internos da Indústria do Tabaco demonstraram que com base em uma extensa pesquisa de *marketing*, as empresas de tabaco visaram agressivamente os fumantes mais velhos e buscaram evitar que eles parassem de fumar através de abordagens de *marketing*, entre elas os cigarros com "baixos teores de nicotina e alcatrão" (cigarros *light*) em resposta às preocupações que estes fumantes tinham com sua própria saúde, apesar do conhecimento da indústria de que tais produtos não traziam benefícios à saúde e não ajudavam os fumantes a parar de fumar.

Desta forma, por meio do *marketing* dos chamados cigarros ***lights*** **(com "baixos teores de nicotina e alcatrão")** direcionados para fumantes com intenção ou risco de parar de fumar, a **indústria contribuiu para a ilusão de que esses cigarros seriam mais seguros;** no entanto, estes cigarros poderiam na verdade, tornar mais difícil a cessação, além de promover a auto culpa (uma barreira à cessação por meio da retórica visando convencer usuários de tabaco que somente eles são responsáveis por sua dependência a nicotina).[lxxxii]

Em 1999, o governo federal dos Estados Unidos da América moveu ação judicial contra 11 empresas de tabaco por violação da legislação que cuida de crime organizado, extorsão e organizações corruptas. A sentença proferida em 2006 reconheceu que a indústria está por trás da epidemia tabagista e atua em conjunto e coordenadamente para enganar a opinião pública, governo, comunidade de saúde e consumidores.[lxxxiii] Em relação aos cigarros *light* a sentença, resumidamente, apontou os seguintes fatos:

> *"2627. Com base nos documentos internos de pesquisa, relatórios, memorandos e cartas, fica claro que os Réus sabiam, há décadas, que fumar cigarros com baixos teores de alcatrão/nicotina, em substituição aos cigarros com teores normais, não produz nenhum*

[20] Revista Time: *How Juul Hooked Kids and Ignited a Public Health Crisis*: https://time.com/5680988/juul-vaping-health-crisis/, acessado em 08/07/2021.

benefício evidente para a saúde. Fica também claro que, enquanto os Réus sabiam que o Método FTC para medição de alcatrão e nicotina consegue comparar com precisão as percentagens de nicotina/alcatrão de diferentes cigarros, também sabiam que o método não era confiável para medir os níveis efetivos de nicotina e alcatrão absorvidos pelos fumantes nas situações reais de uso, porque não leva em consideração o fenômeno da compensação do fumante. Os Réus também sabiam que muitos fumantes sentiam-se preocupados e ansiosos com os efeitos do tabagismo sobre sua saúde, e que uma percentagem significativa desses fumantes estava disposta a fazer concessões, abrindo mão de um sabor mais agradável para ter a tranqüilidade de fumar marcas menos perigosas. Era do conhecimento dos Réus que muitos desses fumantes preocupados e ansiosos com a saúde confiariam nas alegações feitas para os cigarros com baixos teores, usando-as como razão ou desculpa para não largar o tabagismo.

2628. A despeito desse conhecimento, os Réus venderam e exploraram a imagem dos cigarros com menos alcatrão / light como alternativa menos prejudicial que os cigarros tradicionais. Fizeram isso em larga escala e com grande sucesso. Não bastando, opuseram-se a quaisquer modificações no Método FTC que pudessem medir com maior precisão os efeitos do mecanismo compensatório sobre os níveis reais de alcatrão e nicotina absorvidos pelos fumantes. Os Réus também negaram ter usado apelos de saúde na promoção dos cigarros light, alegando que o marketing para essas marcas baseava-se na preferência dos fumantes por um sabor "mais leve" e "mais limpo".

2629. Ao adotar esse engodo, os Réus conseguiram aumentar dramaticamente as vendas dos cigarros com baixos teores/light, aquietaram o medo dos fumantes quanto aos riscos para sua saúde e sustentaram as receitas corporativas, mesmo em face das provas crescentes sobre os efeitos do tabagismo sobre a saúde."

A **suposta redução nos níveis de substâncias tóxicas nesses cigarros** era alcançada basicamente por um mecanismo chamado "**perfuração para ventilação dos filtros**", e assim supostamente reduzia os níveis de agentes tóxicos nas emissões destes produtos. Esta tecnologia é utilizada para **diluir os níveis de nicotina**, alcatrão e monóxido de carbono na fumaça gerada pelas máquinas de fumar há mais de 40 anos.[lxxxiv] As perfurações permitem que o ar entre pelos orifícios e assim dilua a fumaça da corrente principal. Entretanto na vida real, o fumante acaba bloqueando estas perfurações inconscientemente, fazendo com que mensurações das substâncias químicas obtidas a partir de cigarros com a perfuração de ventilação nos filtros tenham pouca relação com as condições reais de uso. Documentos revelaram que a indústria do tabaco havia desenvolvido cigarros para serem "elásticos" (cujos níveis de substâncias tóxicas para o fumante eram maiores que aqueles aferidos pelas máquinas). As leituras subestimadas faziam com que os fumantes acreditassem que estes produtos emitiriam menos componentes tóxicos do que os cigarros que não eram considerados "light".[lxxxv] [lxxxvi] [lxxxvii] [lxxxviii]

Como resultado, os fumantes acabavam adaptando seus padrões de tragada para obter a inalação de quantidades de fumaça que garantissem concentrações ótimas de nicotina (que é um poderoso agente aditivo, ou seja, causador de dependência), buscadas pelos fumantes ao consumir estes produtos. Essa busca por mais nicotina levava também à inalação (volume da tragada) de maior quantidade de outros componentes tóxicos [lxxxix] [xc] [xci] [xcii]. Esse fenômeno, do aumento do volume da tragada, é conhecido como efeito compensatório ou compensação[xciii]. A ventilação dos filtros também diminuía a irritação causada pela fumaça, tornando o produto mais palatável e atrativo, e dando a impressão ao fumante do consumo de um produto menos tóxico.[xciv] [xcv] [xcvi] [xcvii].

O impacto deste bloqueio das perfurações no filtro é apresentado, por *Jarvis & Bates*, 1999[xcviii], na tabela abaixo. Foi encontrada uma diferença de até mais de 10 vezes entre as concentrações de alcatrão, comparando-se com o mesmo produto, mas sem o bloqueio das perfurações.

Quadro 4 – Diferença entre os valores de alcatrão e nicotina informados nas embalagens aferidos sem o bloqueio das perfurações dos filtros, com 50 % das perfurações bloqueadas e com o bloqueio total das perfurações.

		Silk cut Ulltra		*Malboro lights*	
		Alcatrão (mg)	Nicotina (mg)	Alcatrão (mg)	Nicotina (mg)
Informado na embalagem (medido pelas máquinas de fumar)		1,0	0,1	6	0,5
Medido	Sem bloqueio das perfurações	1,4	0,16	6,3	0,54
	50% de bloqueio das perfurações	4,5	0,56	7,6	0,62
	Bloqueio total das perfurações	12,3	1,21	10,5	0,77

Fonte: adaptado e traduzido de Martin Jarvis, Clive Bates [xcix].

Assim sendo, **apesar das significativas reduções obtidas nas leituras nas máquinas de fumar, as evidências não indicaram nenhum benefício para a saúde em decorrência destes produtos**.[c] Somando-se a isso a avaliação dos documentos internos da Indústria do Tabaco apontam que esta sabia que os usuários poderiam ser enganados pelas classificações de alcatrão e nicotina obtidas por meio de medições verificadas nas máquinas de fumar, especialmente daqueles preocupados com a saúde, como os próprios documentos internos apontam: [ci]

> *"Are smokers entitled to expect that cigarettes shown as lower delivery in league tables will in fact deliver less to their lungs than cigarettes shown higher?" (See British American Tobacco Company, 1977.)*
> *"It is difficult to ignore the advice of Health Authorities who advise smokers to give up smoking or change to a lower delivery brand but there is now sufficient evidence to challenge the advice to change to a lower delivery brand, at least in the short term. In general a majority of habitual smokers compensate for changed delivery, if they change to a lower delivery brand." (See Creighton, 1978b.)*
> *"1) Some concern has been expressed concerning the moral obligation of Philip Morris (and perhaps the tobacco industry) to reveal to the FTC the fact that some cigarette smokers may be getting more tar than the FTC rating of that cigarette… 2) I believe that there need be no such concern, at least from a position of morality. It is obvious that HEW [Department of Health, Education, and Welfare; now the Department of Health and Human Services] knows that smokers vary their intake. Otherwise they would not urge smokers to take fewer puffs. There are published papers which show that different puffing patterns on the same cigarette will yield different amounts of tar." (See Fagan, 1974).*

Tradução livre:

> *"Os fumantes têm o direito de esperar que os cigarros mostrados como uma entrega mais baixa nas tabelas de classificação na verdade entreguem menos aos seus pulmões do que os cigarros com uma entrega mais alta?" (Veja British American Tobacco Company, 1977.)*
> *"É difícil ignorar o conselho das autoridades de saúde que aconselham os fumantes a parar de fumar ou mudar para uma marca de entrega mais baixa, mas agora há evidências suficientes para desafiar o conselho de mudar para uma marca de entrega menor, pelo menos a curto prazo. Em geral, a maioria dos fumantes habituais compensa a mudança na entrega, se eles mudarem para uma marca de entrega inferior." (Veja Creighton, 1978b.)*

"1) Alguma preocupação foi expressa em relação à obrigação moral da Philip Morris (e talvez da indústria do tabaco) de revelar à FTC o fato de que alguns fumantes de cigarros podem estar recebendo mais alcatrão do que a classificação FTC daquele cigarro ... 2) Eu acredito que não precisa haver tal preocupação, pelo menos de uma posição de moralidade. É óbvio que HEW [Departamento de Saúde, Educação e Bem-Estar; agora o Departamento de Saúde e Serviços Humanos] sabe que os fumantes variam sua ingestão. Caso contrário, eles não incentivariam os fumantes a fumarem menos. Existem artigos publicados que mostram que diferentes padrões de inalação no mesmo cigarro produzirão diferentes quantidades de alcatrão". (Veja Fagan, 1974).

Desta forma é importante que os dados sobre a redução da emissão de compostos tóxicos e redução de danos à saúde sejam avaliados com cautela, considerando o histórico do uso destas alegações e suas consequências à saúde pública.

Mais recentemente, com a criação e lançamento dos cigarros eletrônicos com refis líquidos, e posteriormente os dispositivos eletrônicos de tabaco aquecido, a alegação de que tais produtos exporiam a população a menos riscos e danos à saúde voltou a ser usada pela indústria do tabaco e por defensores destes produtos. Como já mencionado em outros itens deste relatório, 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.

Risco populacional

Causas:

- Insuficiência de evidências científicas para se comprovar as alegações de redução de danos (individuais e coletivos);
- Experiências internacionais demonstram risco individual e coletivo, com aumento expressivo do uso por crianças e adolescentes;
- Impacto na redução do consumo de nicotina estabelecida pela CQCT.

Consequências:

- Iniciação de não fumantes ao tabagismo;
- Aumento do consumo/uso do produto por crianças e adolescentes;
- Efeito porta de entrada para tabagismo e outras drogas.

Um estudo avaliou os riscos/benefícios dos cigarros eletrônicos a nível populacional, tendo como embasamento as referências científicas existentes e um cenário otimista quanto a um possível benefício destes produtos, quando comparados aos usuários de cigarros convencionais (95% de redução de danos). O modelo estima que para cada 2.070 pessoas que deixem de fumar em longo prazo, ganhando 3.000 anos de expectativa de vida, 168.000 adolescentes e jovens adultos iniciariam o uso de cigarros convencionais, eventualmente se tornando fumantes diários dos 35 aos 39 anos e perdendo 1.510.000 anos de vida, considerando o uso de cigarros eletrônicos em 2014. Diante disso, em um cenário onde a **cada 1 pessoa que deixasse de usar cigarros convencionais, 81 adolescentes e jovens adultos iniciariam o seu uso**, os pesquisadores concluiriam que os cigarros eletrônicos representam mais riscos do que benefícios populacionais.[cii]

Estudo realizado com amostra representativa da população italiana avaliou o efeito populacional dos cigarros eletrônicos em indivíduos de 15 anos ou mais. Dos 522 indivíduos que já usaram cigarros eletrônicos, **13,2% pararam de fumar após a utilização de cigarros eletrônicos, entretanto, 22,2% começaram a usar cigarros convencionais ou recaíram ao uso destes produtos após o uso dos cigarros eletrônicos**. O estudo também demonstrou a ocorrência de cessação do uso de cigarros convencionais. Entre os usuários regulares

de cigarros eletrônicos os percentuais foram de **24,7% (pararam** de usar cigarros convencionais) e **28% (iniciaram ou recaíram** ao uso dos cigarros convencionais). Os **pesquisadores concluíram que sobre o ponto de vista da saúde pública os cigarros eletrônicos tem um peso desfavorável**.[ciii]

Percepção dos riscos

Causas:

- Impacto no Programa Nacional de Controle do Tabagismo;
- Usuários não percebem os DEF como produtos derivados do tabaco e os riscos associados a estes produtos;
- Produtos tecnológicos e atrativos para crianças e adolescentes;
- Não há estudos conclusivos sobre segurança e eficácia para o uso terapêutico (cessação).

Consequências:

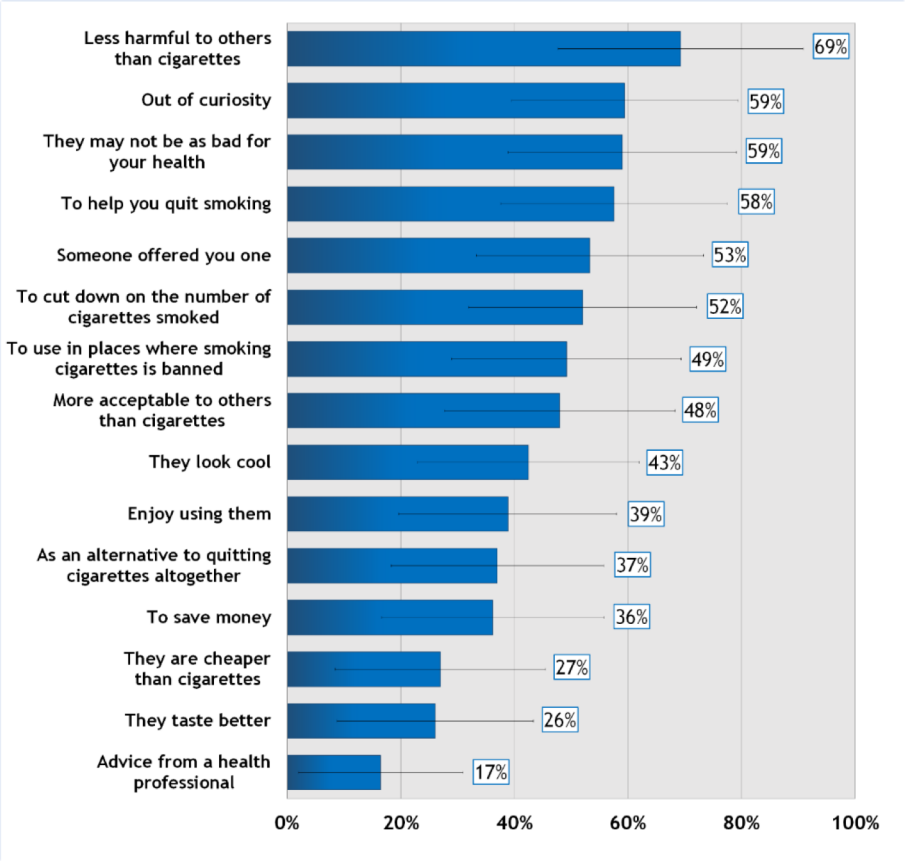
- Efeito porta de entrada para tabagismo e outras drogas;
- Iniciação de não fumantes ao tabagismo;
- Aumento dos agravos à saúde associados ao uso duplo (DEFs e cigarros convencionais);
- Aumento do consumo/uso do produto por crianças e adolescentes;
- Aumento da prevalência de doenças (danos imunológicos, pulmonares e cardíacos);
- Normalização do ato de fumar (produtos mais aceitos socialmente).

Outro fator importante é o entendimento de como está a percepção dos fumantes, não fumantes e ex-fumantes quanto ao uso dos dispositivos eletrônicos para fumar. Tendo em vista que não há evidências suficientes de que estes produtos sejam úteis para cessação do tabagismo e que também faltam evidências que comprovem que estes representam menos riscos do que os cigarros convencionais, é importante entender as motivações que levam estes diferentes grupos a experimentarem ou usarem tais dispositivos eletrônicos.

O Projeto Internacional de Avaliação da Política de Controle do Tabaco (Projeto ITC)[civ], realizado até 2017 em 28 países, avaliou diversas questões relativas ao controle do tabaco. No Brasil, a pesquisa foi realizada em 3 ondas e 3 capitais. Os cigarros eletrônicos foram objeto de avaliação, em 2 das 3 ondas, e sob diversos aspectos, incluindo as razões para uso e as percepções de risco relativas aos dispositivos.

No Brasil, as razões para o uso de cigarros eletrônicos foram questionadas na 3ª onda, sendo que os fumantes puderam relatar mais do que uma razão. Chama a atenção o percentual de **respostas relacionadas à percepção de que os cigarros eletrônicos sejam menos danosos do que os cigarros convencionais** (69%) ou que **eles podem não ser tão prejudiciais para a saúde** (59%), além do fator **curiosidade** (59%). Foram também significantes os percentuais que **relataram utilizar os cigarros eletrônicos para redução** (52%) ou **auxílio na cessação** (58%) dos cigarros convencionais. Destaca-se também os percentuais relativos à **maior aceitação social dos cigarros eletrônicos** (48%), ao **uso destes produtos em locais onde os cigarros convencionais são proibido**s (49%) e ao fato de **parecerem legais** (p. ex interessantes) (43%).

Gráfico 6 – Percentual de fumantes que reportaram várias razões para uso de cigarros eletrônicos

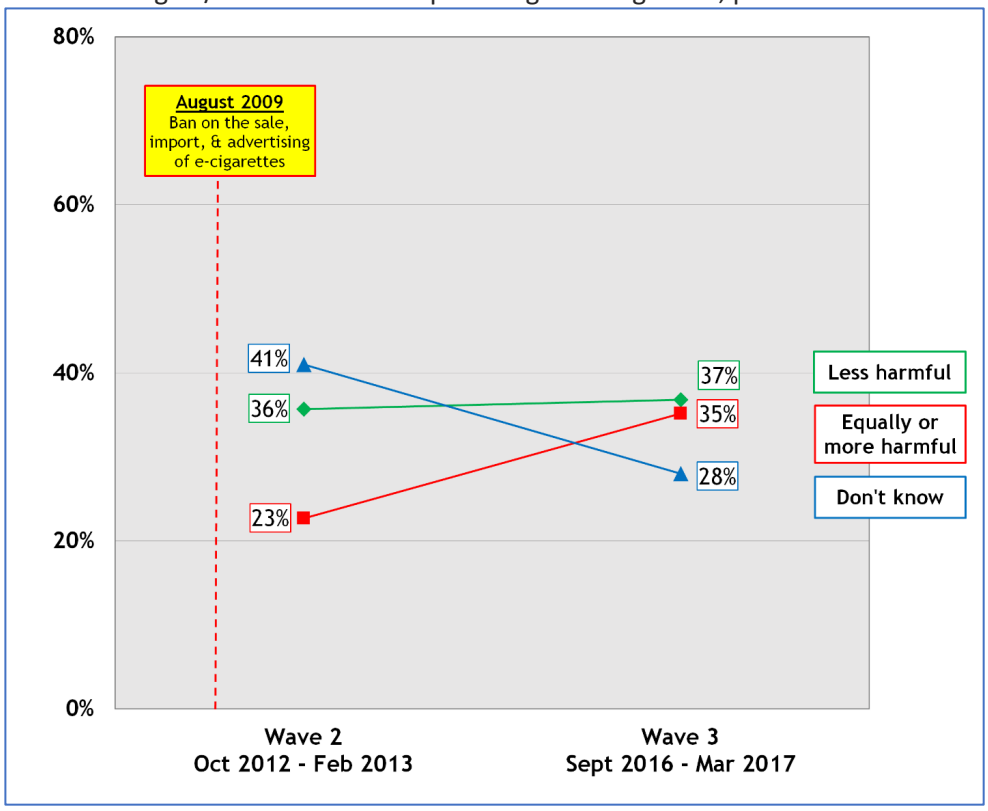


Fonte: Figura 26 do Relatório do Projeto ITC Brasil[cv]

Quanto à percepção de risco à saúde, o relatório descreve que entre os fumantes que já ouviram falar nos cigarros eletrônicos, 392 na onda 2 e 859 na onda 3, informaram o que pensam sobre estes dispositivos com relação aos cigarros convencionais: menos, mais ou igualmente prejudiciais.

O percentual de fumantes que entendeu que os cigarros eletrônicos eram menos prejudiciais do que os cigarros convencionais se manteve praticamente inalterado entre as ondas 2 (36%) e 3 (37%); já os que achavam os cigarros eletrônicos igualmente ou mais prejudiciais do que os cigarros convencionais subiu de 23% na 2ª onda para 35% na 3ª onda.

Gráfico 7 – Percentual de fumantes que acreditam que os cigarros eletrônicos são menos danosos ou igual/mais danosos do que os cigarros regulares, por onda



Fonte: Relatório do Projeto ITC Brasil[cvi]

A realização de pesquisas para entender as percepções e crenças de diferentes extratos populacionais é importante para a definição de políticas de prevenção, dentre elas as campanhas educacionais para conscientização dos riscos conhecidos dos DEF.

Diante disso, para melhor instruir este processo de avaliação de impacto regulatório, e conforme previsto no Plano de Participação Social deste processo de AIR, a GGTAB realizou o planejamento de estudo qualitativo para que fossem avaliadas as percepções de usuários e não usuários de DEF sobre os riscos associados a estes produtos. Inicialmente a GGTAB fez a instrução de um processo para que a Anvisa financiasse tal estudo, seja por TED ou por dispensa deste instrumento, conforme previsão legal do Decreto nº 10.426/2020 (Processo SEI nº 25351.938902/2020-13). Contudo, diante dos prazos que se entendiam para a autorização deste estudo, e dada a sua urgência para a instrução desse processo, a OPAS se ofereceu para apoiar a Anvisa e financiar tal estudo com recursos próprios, que será conduzido pela UFRJ, de forma independente.

O referido estudo será realizado com 10 grupos focais de 6 participantes cada, de forma *online* e em 5 capitais de diferentes regiões do país - São Paulo, Curitiba, Campo Grande, Teresina e Porto Velho. As capitais foram escolhidas por apresentarem as maiores prevalências de uso de DEF. Os participantes de cada capital serão divididos em 2 grupos, sendo um de adultos jovens (18 a 28 anos) e outro de adultos (35 anos ou mais), ambos usuários de DEF. O objetivo será entender as percepções de risco frente aos dispositivos, a atratividade, as crenças, as motivações para a iniciação, os padrões de uso e suas razões.

O estudo iniciará no mês de novembro de 2021 e tem previsão de conclusão para o primeiro semestre de 2022, com resultados preliminares enviados à Anvisa ainda em dezembro/2021.

Renormalização do ato de fumar

Causas:

- *Marketing* da IT para uma maior aceitação dos DEF;
- Impacto na redução do consumo de nicotina estabelecida pela CQCT;
- Dependência, devido à presença de nicotina, em especial dos sais de nicotina e de altas concentrações.

Consequência:

- Normalização do ato de fumar (produtos mais aceitos socialmente);
- Aumento dos agravos à saúde associados ao uso duplo (DEFs e cigarros convencionais).

O ato de fumar, devido às intensas promoções e propagandas veiculadas pela indústria do tabaco, foi por muitas décadas associado ao glamour, sucesso, liberdade, sensualidade, dentre outras. Entretanto, com o passar dos anos e a evolução dos estudos dos malefícios do uso do cigarro, aliada a ações governamentais para alertar os consumidores sobre os riscos e efeitos à saúde, esta imagem positiva foi sendo desconstruída.

O avanço das proibições de propagandas e do uso destes produtos em espaços públicos fechados, além da comprovação científica de que as emissões destes produtos afetam pessoas não fumantes, ajudaram na desconstrução do ato de fumar como algo aceitável.

Os dispositivos eletrônicos para fumar, desenvolvidos com novas tecnologias e grande quantidade de aditivos, que por vezes mascaram os odores das emissões, têm sido usados para minar as regulamentações de proibição de uso de produtos fumígenos em espaços fechados, contribuindo para uma "renormalização" do ato de fumar.

Um relatório da Universidade de Stanford relata que **o produto iQOS (produto de tabaco aquecido) tem sido promovido pela PMI para uso em espaços fechados, como bares, cafés, restaurantes, clubes, dentre outros, por meio do conceito "*iQOS Friendly Places*"**, minando regulamentações proibitivas e permitindo que fumantes utilizem o produto quando estiverem em estabelecimentos fechados. O relatório aponta que o **uso dual**, comum entre os usuários de iQOS, aumenta a exposição diária à nicotina e colabora com a **dependência à substância**.[cvii]

Tendo como referência a pesquisa "*Japan Society and New Tobacco Internet Survey*", pesquisadores avaliaram o uso de produtos de tabaco aquecido (HTP) em locais onde o fumo não é permitido, além das motivações para esta utilização. Além do **uso dentro da residência (20,7%), foi avaliada a proporção de indivíduos que utilizaram o produto em restaurantes (11,8%) e locais de trabalho (11,9%).** O estudo mostra que as pessoas que pensaram que o uso de HTP não era proibido em locais onde é proibido fumar, estavam mais propensas a usarem o produto nestes locais.[cviii] Os pesquisadores relatam que a regulamentação Japonesa gera dúvidas quanto à proibição de uso dos HTP em locais fechados, há aqueles que acham que esta proibição se aplica a tais produtos e aqueles que não entendem desta forma. Segundo o estudo, **até fevereiro de 2019 não havia regulamentação do uso dos HTP no país** e alguns estabelecimentos definiam tais limitações de uso por iniciativa própria.

Estudo japonês avaliou o uso de DEF (cigarros eletrônicos e Produtos de tabaco aquecido) em ambientes de trabalho, em 2018, quando ainda não havia proibição de uso em locais livres de fumo. A pesquisa ocorreu como parte da "*Japan Society and New Tobacco Internet Survey*", e os resultados mostraram que nos locais de trabalho que proibiam o uso de cigarros convencionais, mas permitiam HTP e outros cigarros eletrônicos, em comparação a locais onde estes produtos eram proibidos, a chance de uso de HTP foi de 2,19 vezes maior, de cigarros eletrônicos 3,86 e de cigarros combustíveis 1,67. Os pesquisadores concluem que **medidas de controle devem ser estendidas a estes dispositivos para evitar a renormalização do ato de fumar e da dependência à nicotina**.[cix]

Causas:

- Variedade de composições com diferentes efeitos tóxicos;
- Queimaduras e outros agravos devido às explosões e ingestões dos e-líquidos;
- Não há estudos conclusivos sobre segurança e eficácia para o uso terapêutico (cessação);
- Desconhecimento dos impactos à saúde a médio e longo prazos.

Consequência:

- Aumento da prevalência de doenças (danos imunológicos, pulmonares e cardíacos);
- Aumento dos agravos à saúde associados ao uso duplo (DEFs e cigarros convencionais).

Como descrito neste relatório, há atualmente uma grande variedade de dispositivos eletrônicos para fumar no mercado e ainda um maior número de opções de e-líquidos e outros refis com aditivos, para o uso destes produtos. Estudos comprovam a emissão de substâncias tóxicas pelos DEF e os efeitos nocivos à saúde. Como são produtos relativamente novos no mercado, estudos de médio e longo prazo ainda estão em menor número, entretanto, estudos e eventos de curto prazo já demonstram riscos à saúde.

Revisão sistemática das consequências dos cigarros eletrônicos (ENDS) para a saúde, publicada em 2018, pela *The National Academies of Sciences Engineering Medicine*, apresentou uma revisão completa do estado da arte relativo aos efeitos destes produtos até aquele momento. Entre as evidências relativas aos efeitos dos e-cig à saúde, podem ser destacadas: há **evidências conclusivas da contaminação ambiental** causada pelos aerossóis (material particulado e nicotina); de que a **troca completa de cigarros combustíveis para os eletrônicos reduz a exposição à substâncias tóxicas e cancerígenas**; de que além da nicotina a maioria dos e-cig contém e emitem **potenciais substâncias tóxicas** e que há **grande variabilidade de emissões**, a depender das características dos dispositivos e e-líquidos. Há também **evidências substanciais** de que os **e-cig podem induzir disfunção aguda de células endoteliais**; causar **estresse oxidativo**; gerar sintomas de **dependência** e **aumentar os batimentos cardíacos**, pouco tempo após o consumo de nicotina. Foram também pontuadas evidências conclusivas de **explosões e exposições acidentais e propositais aos e-líquidos.** Há **evidências limitadas de que os cigarros eletrônicos sejam efetivos para a promoção da cessação**.[cx]

Estudo avaliou a **existência de correlação entre o uso de cigarros eletrônicos e doenças pulmonares**: asma, doença pulmonar obstrutiva crônica (DPOC) e síndrome que sobrepõe estas duas patologias, em indivíduos maiores de 18 anos, que nunca fumaram cigarros convencionais. Ao comparar com indivíduos que nunca utilizaram cigarros eletrônicos, os **usuários de cigarros eletrônicos tiveram maiores chances de apresentar tais doenças**, sendo OR 2,27 para a síndrome asma-DPOC; OR 1,26 para asma e OR 1,44 para DPOC.[cxi]

Publicada em 2021, revisão da literatura com meta-análise (PsycInfo e PubMed) buscou avaliar a existência de estudos epidemiológicos relativos à associação do uso de cigarros eletrônicos (e-cig) com asma e DPOC. Dos 875 estudos relativos à asma, 15 foram incluídos na avaliação, e dos 855 relacionados à DPOC, 9 foram incluídos. Os **pesquisadores concluíram que os cigarros eletrônicos são citotóxicos, alteram a resposta do sistema imune e a mobilidade ciliar**, e ainda que o **uso dual provoca significantemente mais sintomatologia respiratória nos usuários**, do que naqueles que usam apenas *e-cig* ou cigarros convencionais. A associação entre o uso de cigarros eletrônicos e desordens respiratórias foi evidenciada, sendo as chances de OR 1,39 para asma e 1,49 para DPOC.[cxii]

Também em 2021, foi publicada uma revisão da literatura para avaliar os dados existentes relativos à possível correlação entre o uso de cigarros eletrônicos e o desenvolvimento do câncer de pulmão. Este tipo de câncer é a causa mais comum de morte por câncer, com uma relação bem estabelecida com a fumaça dos cigarros. Entretanto, devido ao aumento do uso de cigarros eletrônicos, principalmente por jovens, os

pesquisadores começam a estudar a possível relação dos cigarros eletrônicos e seus e-líquidos com a ocorrência de câncer de pulmão. Como o desenvolvimento da doença é percebido a longo prazo, em relação aos cigarros, o **estudo avaliou o potencial carcinogênico dos *e-cig* e e-líquidos no que se refere à ciência básica e molecular**. Os estudos avaliados já **identificaram a presença de substâncias citotóxicas e transformadoras** (*in-vitro*), **carcinogênicas e possivelmente carcinogênicas**, dentre elas o formaldeído – formado a partir da pirólise do glicerol, metais pesados, aldeídos e outros compostos orgânicos, derivados da nicotina, dentre outros. Os pesquisadores concluem que há motivos para preocupação quanto à possível carcinogenicidade dos cigarros eletrônicos e e-líquidos utilizados nestes dispositivos.[cxiii]

Epidemia de EVALI e outros agravos pulmonares

Causas:

- Experiências internacionais demonstram risco individual e coletivo, com aumento expressivo do uso por crianças e adolescentes;
- Uso de plantas e outras substâncias que causam dependência (drogas);
- Desconhecimento dos impactos à saúde a médio e longo prazos;
- Variedade de composições com diferentes efeitos tóxicos;
- Insuficiência de evidências científicas para se comprovar as alegações de redução de danos (individuais e coletivos).

Consequências:

- Epidemia de uso;
- Aumento da prevalência de doenças (danos imunológicos, pulmonares e cardíacos).

Danos pulmonares agudos, relacionados ao uso dos DEF, tem sido observado por pesquisadores nos últimos anos e publicados em relato de casos. Particularmente em 2019 uma epidemia de pneumonia inflamatória aguda, relacionada ao uso de cigarros eletrônicos, acometeu milhares de Americanos. Esta pneumonia foi denominada de EVALI (*e-cigarette, or vaping, product use-associated lung injury*) e segundo dados do *Centers for Disease Control and Prevention* (CDC), foram notificadas 2.807 internações e 68 mortes até 18/02/2020, em pacientes com idade média de 24 anos.[cxiv]

O pico desta epidemia ocorreu em setembro/2019, o que levou diversos Estados e Cidades Americanas a tomarem providências quanto à restrição ou proibição do uso de cigarros eletrônicos, conforme detalhado no item “Regulamentação internacional”, deste Relatório.

De acordo com a investigação conduzida pelo CDC, a maior parte dos acometidos por esta doença foram jovens e adultos jovens, sendo que a vitamina E, usada nos e-líquidos, está fortemente associada ao surto de EVALI, uma vez que foi encontrada em amostras de fluidos pulmonares testadas pelo CDC. **O CDC não descarta que substâncias como THC, dentre outras, estejam também relacionadas aos casos de EVALI**.

A seguir são apresentados os resultados de algumas revisões sistemáticas e relatos de caso de agravos pulmonares agudos causados por DEF.

Em abril de 2020, durante a pandemia de Sars-Cov-2, houve o relato de internação de 8 pacientes (7 deles com menos de 21 anos) ao Departamento de Saúde Pública da Califórnia. Quatro **pacientes necessitaram de unidade de terapia intensiva, sendo que 2 deles utilizaram ventilação mecânica**. Os testes para Covid-19 apresentaram resultados negativos. Dos 8 pacientes, 6 utilizaram cigarros eletrônicos com THC, 1 com nicotina e 1 não soube informar. Os autores relatam que devido à queda de casos, o CDC interrompeu a coleta de casos de EVALI em fevereiro de 2020, e que casos podem continuar a ocorrer sem que sejam conhecidos.[cxv]

Neste relato de caso de pneumonia eosinofílica aguda (AEP), um homem de 46 anos, fumante de 20 cigarros por dia durante 20 anos, havia parado de fumar cigarros convencionais nos 3 meses anteriores e iniciado o uso de 20 cigarros eletrônicos/dia há 1 mês. Segundo o relato, após exames, foi diagnosticado com

alveolite aguda: fibrose intra-alveolar acompanhada de exsudato contendo macrófagos abundantes em lipídios, eosinófilos e neutrófilos. Tais casos ainda precisam ser mais bem estudados, pois também há registros de AEP causadas pelos cigarros convencionais, no entanto, os pesquisadores relataram que este caso diferiu de outras pneumonias lipoides e agudas, conforme tomografia computadorizada. **A presença de glicerina nos *e-cigs* pode explicar os macrófagos carregados de lipídios**, observados na lavagem broncoalveolar. Após cessação do uso do cigarro eletrônico e administração de medicação, houve alívio dos sintomas.[cxvi]

O caso relata o atendimento de uma mulher com 34 anos, **ex-fumante de cigarros convencionais por 5 anos (10 maços/ano) e usuária de cigarros eletrônicos por 3 anos**. A paciente apresentou **tosse, dispneia, febre, sudorese noturna, e chegou ao hospital com insuficiência respiratória**. Após vários exames, uma biópsia videotoracoscópica cirúrgica sugeriu pneumonia lipóide, possivelmente relacionada à glicerina vegetal presente nos cigarros eletrônicos. A paciente foi orientada a parar o uso destes dispositivos e procurar uma terapia de reposição de nicotina, apesar disso, continuou com o uso de *e-cig* com glicerina vegetal e outros aditivos. Houve a necessidade de tratamento medicamentoso diário com corticóide, por 18 meses.[cxvii]

Revisão sistemática sobre os **efeitos respiratórios dos cigarros eletrônicos** foi conduzida por pesquisadores de 5 universidades americanas e publicada em 2019. Foram avaliadas publicações do PubMed, de 1980 a 30/06/2019 e encontrados mais de 5000 artigos, sendo incluídos estudos *in vitro*, com animais, em humanos e metanálises, todos publicados em revistas revisadas por pares. **Os pesquisadores encontraram efeitos biológicos mensuráveis à saúde em órgãos e células em humanos, animais e *in vitro***. Ponderam que os **efeitos respiratórios crônicos** do uso dos cigarros aparecem em longo prazo, portanto, os efeitos do uso crônico dos cigarros eletrônicos também **podem aparecer somente em décadas**. Os pesquisadores concluem que o **conhecimento atual sobre estes dispositivos não é suficiente para determinar se estes são menos prejudiciais à saúde respiratória do que os cigarros convencionais**.[cxviii]

No relato de caso, publicado em 2016, que correlaciona a **pneumonia eosinofílica aguda com o uso de produtos de tabaco aquecido (HTP)**, um jovem de 20 anos apresentou febre e dificuldade respiratória na noite anterior ao atendimento. Ele começou a usar 20 cigarros de tabaco aquecido/dia, nos 6 meses anteriores, entretanto, 2 semanas antes de ser hospitalizado, comprou outro dispositivo e passou a usar 40 cigarros de tabaco aquecido/dia. A AEP foi diagnosticada com avaliação clínica, tomografia computadorizada e lavagem brônquica, sendo então iniciado o tratamento com corticóide. O relato conclui que, da mesma forma como os cigarros convencionais, os HTP podem ser reconhecidos com potenciais causadores de AEP.[cxix]

Outro relato de caso[cxx] apresenta a ocorrência de **AEP fulminante**, diagnosticada após exames hospitalares, e que conseguiu ser revertida a partir da utilização de corticóide, mas com membrana de circulação extracorpórea (ECMO), devido ao agravamento do caso. Tratava-se de um jovem de 16 anos, com histórico de alergia a crustáceos e asma, quando criança. Conforme relato, **os sintomas iniciaram imediatamente após o uso de cigarros de tabaco aquecido e pioraram nas duas semanas antes da hospitalização**. Os autores ponderam que substâncias contidas nos cigarros podem causar reações alérgicas e eosinofilia e que para o mecanismo da alergia, pequenas quantidades de substâncias tóxicas não implicam em redução de risco. Os **HTP emitem, em diferentes percentuais, nicotina e hidrocarbonetos policíclicos aromáticos como o cigarro convencional e maior quantidade de *acenaphthene*[21], substância que causa irritação em olhos, pele e mucosas, além de tontura, sufocamento e vômitos, podendo ser venenosa se inalada**. Os autores sugerem que os HTP podem induzir AEP fatal, entretanto, por se tratar de um relato de caso, mais pesquisas são necessárias.

Pesquisadores Japoneses publicaram um relato de caso de desenvolvimento de **pneumonia eosinofílica aguda**, potencialmente induzida **pela mudança de cigarros convencionais para produtos de tabaco aquecido (HTP)**. A paciente, uma mulher de 47 anos, apresentou sintomas como tosse, febre e anormalidades pulmonares no Raio-X. Ela havia sido diagnosticada com asma, 8 meses antes e fazia tratamento. Fumante por 27 anos, 4 meses antes do ocorrido, a paciente trocou os cigarros convencionais pelos de tabaco aquecido e logo após desenvolveu tosse e piora do quadro pulmonar ao longo dos meses.

[21] ScienceDirect - Acenaphthene: https://www.sciencedirect.com/topics/medicine-and-dentistry/acenaphthene, acessado em 20/05/2021.

Após novos exames, foi diagnosticada com AEP, iniciou o uso de corticóide e cessou o uso do HTP. Os autores ponderam que **apesar de estudos demonstrarem a redução da exposição à algumas substâncias tóxicas, outras são emitidas em maior quantidade do que o observado nos cigarros convencionais** e que **faltam evidências que comprovem que tais dispositivos são menos danosos do que os cigarros convencionais**. Concluem que se deve considerar que os HTP podem ser possíveis causadores de AEP.[cxxi]

Revisão sistemática realizada por meio do PubMed, publicada em 2020, relata a ocorrência de AEP devido ao uso de outros produtos que não apenas os cigarros convencionais. Foram incluídos estudos que descrevem a exposição à maconha, narguilé, produtos de tabaco aquecido (HTP) e cigarros eletrônicos. Os **sintomas mais comuns foram dificuldade para respirar, tosse, febre e dor no peito**. Dos 12 relatos de casos incluídos, em média com pacientes de 20 anos de idade, 5 pacientes (41,6%) necessitaram de ventilação mecânica.[cxxii]

Casos de EVALI no Brasil

Logo que os casos de internação e óbitos foram tornados públicos pelo CDC, a Anvisa iniciou a elaboração de um Formulário para Registro de Doenças Pulmonares relacionadas ao uso de Dispositivos Eletrônicos para Fumar (DEF), em parceria com a Associação Médica Brasileira, para que médicos pudessem notificar possíveis casos no Brasil.[22] A Anvisa também contou com a parceria do Conselho Federal de Medicina (CFM) para divulgar a ocorrência internacional dos casos e a possibilidade de notificação de eventuais casos no país.[23]

De acordo com informações recebidas pela Anvisa até a data de 16/11/2021, foram notificados 7 casos de EVALI no Brasil. Segue quadro com a descrição de alguns dados dos pacientes acometidos:

Quadro 5 – Notificações de EVALI no Brasil

Data	Estado	Paciente					
		Idade	Sexo		Internação		Evolução clínica
			Feminino	Masculino	Sim	Não	
18/11/2019	SP	26	x		x		Alta sem sequelas
19/12/2019	SP	41		x		x	
07/01/2020	ES	21		x		x	
21/01/2020	SP	33		x	x		Alta **com** sequelas
24/01/2020	RS	27	x			x	
20/02/2020	SP	25		x	x		Alta sem sequelas
20/02/2020	SC	38	x			x	

Fonte: elaborado pela autora.

[22] Registro de Doenças Pulmonares relacionadas ao uso de Dispositivos Eletrônicos para Fumar (DEF): https://docs.google.com/forms/d/13ntI97VM4MvcSFoQOY1435FJtYj3t0dO1L9IS8cVkRE/viewform?ts=5df2b240&edit_requested=true, acessado em 20/05/2021

[23] Alerta aos médicos: https://www.gov.br/anvisa/pt-br/assuntos/tabaco/cigarro-eletronico/arquivos/alerta-medicos-cfm_a_s-versao-final.pdf, acessado em 20/05/2021.

Sars-Cov-2

Causa:

- Aumento do contágio e da morbi/mortalidade da COVID-19 e outras doenças infeciosas.

Consequências:

- Aumento da prevalência de doenças (danos imunológicos, pulmonares e cardíacos);
- Aumento dos agravos à saúde associados ao uso duplo (DEFs e cigarros convencionais).

Devido a ocorrência da Pandemia do Sars-Cov-2, vários estudos têm sido realizados para o entendimento sobre diversas questões relativas a este novo coronavírus. Entre estes estudos foram realizadas observações para o conhecimento e mensuração dos fatores de risco que poderiam interferir na contaminação, morbidade e mortalidade da doença.

Tendo em vista o comprometimento pulmonar, causado por este novo coronavírus, fatores de risco relativos ao sistema respiratório, como o tabagismo e o uso de dispositivos eletrônicos para fumar, tem sido estudados para a melhor compreensão dos riscos existentes.

Estudo que avaliou jovens e adultos jovens nos EUA, em uma amostragem nacional, demonstrou que **o uso de cigarros eletrônicos e o uso dual destes produtos e de cigarros convencionais são fatores de risco para a COVID-19**. Em maio de 2020 foram entrevistados, de forma online, 4.351 adolescentes e adultos jovens com idades de 13 a 24 anos. Segundo o estudo, **usuários eventuais de cigarros convencionais e eletrônicos tiveram 7 vezes mais chances de serem diagnosticados com COVID-19** e usuários eventuais apenas de cigarros eletrônicos apresentaram 5 vezes mais chances. O mesmo aconteceu com **usuários duais** (cigarros convencionais e eletrônicos) **nos últimos 30 dias, que apresentaram 6,8 vezes mais chances de serem diagnosticados com Sars-Cov-2**.[cxxiii]

Apesar do pouco tempo de estudo das condições que agravam a infecção por Sars-cov-2, os pesquisadores relataram que alguns estudos indiretos indicam um **maior risco de agravamento e morte pela infecção por COVID-19**, entre os fumantes e *vapers*. O estudo relata que alterações causadas pelo tabagismo e uso de DEF causam estresse oxidativo e respostas inflamatórias pulmonares, com maior permeabilidade epitelial e expressão de ACE2 tornando os usuários destes produtos mais susceptíveis às infecções bacterianas e virais.[cxxiv]

Estudos têm relatado a ocorrência de danos cerebrovasculares e neurológicos relativos à COVID-19, entretanto, a fisiopatologia de como tais danos ocorrem ainda não está bem caracterizada. Como muitos artigos relacionam o tabagismo e o uso de cigarros eletrônicos a tais comprometimentos, é importante entender se há correlação entre COVID-19 e Tabagismo/DEF. Estudo aponta o conhecido comprometimento da barreira hematoencefálica por usuários de tabaco e cigarros eletrônicos, o que poderia facilitar a acumulação e penetração do Sars-cov-2. Descreve também a **propensão de usuários de tabaco e cigarros eletrônicos à formação de trombos, devido ao desequilíbrio homeostático**, o que poderia também colaborar com a ocorrência de acidente vascular cerebral e desordens cardíacas. Os autores concluem indicando que estas são hipóteses que precisam ser estudadas.[cxxv]

Em artigo publicado no *European Respiratory journal*, os autores relatam fatores de risco relacionados ao uso de cigarros convencionais e dispositivos eletrônicos para fumar (e-líquidos e produtos de tabaco aquecido). Os **pesquisadores apontam estudos que indicam uma maior expressão da enzima ACE-2 em fumantes, que facilita a entrada do Sars-cov-2 nas células**. Com relação aos cigarros eletrônicos, estudos iniciais mostram que estes produtos podem aumentar a virulência e o perfil inflamatório do *Streptococcus pneumoniae*. Resposta **pró-inflamatória também foi observada em aerossóis de cigarros eletrônicos e do produto iQOS**, além de toxicidade de suas emissões. Evidências demonstram que estes produtos estão fortemente associados com o desenvolvimento e progressão de doenças pulmonares. Em que pese a necessidade de mais estudos para se comprovar o risco de uso destes produtos e consequente agravamento da COVID-19, os pesquisadores recomendam que os países se esforcem para reduzir o consumo de cigarros tradicionais e eletrônicos, assim como narguilé. [cxxvi]

Estudo avaliou o percentual de usuários de cigarros eletrônicos em estados Americanos e a correlação com o número de casos e mortes relacionados à COVID-19, a nível populacional. Foi observada

uma **correlação positiva** entre estes percentuais, sugerindo que os **usuários de cigarros eletrônicos têm um aumento na probabilidade de contrair Covid-19 e evoluir a óbito**. Mais estudos são necessários, principalmente a nível individual, para comprovar tal relação.[cxxvii]

Mesmo com poucos estudos específicos sobre a correlação de DEF e COVID-19, Organismos Internacionais e Autoridades Governamentais, têm alertado para o risco de propagação e agravamento da COVID-19 em usuários de cigarros convencionais, narguilé e dispositivos eletrônicos para fumar, orientando e incentivando as pessoas a deixarem de fumar. Em 27/05/2020, a **Organização Mundial da Saúde (OMS)** informou que não havia evidências da relação entre cigarros eletrônicos e Covid-19, entretanto, **alertou** para **os riscos e danos causados pelos cigarros eletrônicos para o coração e pulmões, informando que o vírus da Covid-19 afeta em especial o sistema respiratório**. Alertou também para o risco de o usuário de cigarro Eletrônico contrair a doença, uma vez que o ato de levar o produto à boca aumenta o risco de infecção.[24]

Também no sítio eletrônico da OMS é possível acessar um documento da *International Union Against Tuberculoses and Lung Disease* (**The Union**), que apresenta **estudos relacionados aos riscos do uso de produtos de tabaco e o agravamento da COVID-19**, dentre eles os cigarros eletrônicos. O estudo destaca a similitude dos sintomas entre EVALI e COVID-19, aconselhando a abstinência como forma de proteger os pulmões.[25]

Um alerta emitido pelo **governo do estado Americano de Massachusetts**, apresenta os **riscos de uso de cigarros convencionais e eletrônicos em meio à pandemia de COVID-19.** Aponta que o uso de cigarros convencionais e eletrônicos coloca a pessoa na categoria de risco; pode causar formas mais graves da infecção, também devido à presença de aditivos; enfraquece o sistema imunológico e podem aumentar a proliferação do vírus. O documento encoraja as pessoas a pararem de usar cigarros convencionais e eletrônicos, assim como disponibiliza canais para apoio à cessação.[26]

O **Ministério da Saúde Uruguaio** publicou nota em 13/02/2021 informando à população que o **uso de cigarros, cigarros eletrônicos e produtos de tabaco aquecido aumenta a exposição às partículas e substâncias tóxicas**, o que gera alterações nos mecanismos respiratórios de defesa e **aumenta o risco de contágio da COVID-19** ao se compartilhar tais dispositivos.[27]

O órgão de saúde pública de Ontário, no **Canadá**, publicou informe sobre os estudos existentes até o momento que discutem a relação do **uso de cigarros eletrônicos e a maior susceptibilidade à COVID-19**. **Apesar de nenhum estudo fazer esta correlação de forma direta, já são conhecidos os danos pulmonares causados pelos cigarros eletrônicos**, inclusive devido à presença de partículas de aditivos, que podem afetar a função pulmonar. O documento também descreve a possibilidade de transmissão do Sars-Cov-2 devido ao uso dos cigarros eletrônicos em grupo, o compartilhamento dos equipamentos, etc.[28]

No Brasil, o **Instituto Nacional do Câncer** (INCA) publicou alerta sobre o uso de **narguilé e dispositivos eletrônicos**, uma vez que estes são prejudiciais à saúde pulmonar, e **aumentam os riscos de agravamento e transmissão da COVID-19**.[29]

---

[24] Coronavirus disease (Covid-19): Tobacco: https://www.who.int/news-room/q-a-detail/coronavirus-disease-covid-19-tobacco, acessado em 21/05/2021.
[25] COVID-19 and TOBACCO: THE UNION MONTHLY BRIEF Issue #8 (21 December 2020): https://www.who.int/fctc/cop/The-Union's-COVID-19-Science-Brief.pdf?ua=1, acessado em 21/05/2021.
[26] Smoking, Vaping & Covid-19: https://www.mass.gov/doc/covid-vaping-advisory-english-and-spanish/download, acessado em 21/05/2021.
[27] Ministério da Saúde Uruguaio. Disponível em https://www.gub.uy/ministerio-salud-publica/comunicacion/noticias/consumo-tabaco-covid-19. Acesso em 26/03/2021.
[28] Vaping and COVID-19 – What We Know So Far: https://www.publichealthontario.ca/-/media/documents/ncov/covid-wwksf/2020/10/what-we-know-vaping-covid.pdf?la=en, acessado em 21/05/2021.
[29] Perguntas Frequentes: Tabagismo e coronavírus (Covid-19): https://www.inca.gov.br/perguntas-frequentes/tabagismo-e-coronavirus-covid-19, acessado em 21/05/2021.

Causas:

- Interesse da IT em diversificar o mercado e aumentar seu lucro;
- *Marketing* da IT para uma maior aceitação dos DEF;
- Variedade de composições com diferentes efeitos tóxicos;
- Desconhecimento dos impactos à saúde a médio e longo prazos;
- IT induz à percepção de ausência ou redução de riscos dos DEF.

Consequência:

- Iniciação de não fumantes ao tabagismo;
- Aumento do consumo/uso do produto por crianças e adolescentes;
- Aumento da prevalência de doenças (danos imunológicos, pulmonares e cardíacos);
- Normalização do ato de fumar (produtos mais aceitos socialmente).

Conforme mencionado no relatório de monitoramento de mercado realizado pela OMS, o valor obtido por meio da **venda de produtos de tabaco aquecido em 2016 foi de 2.1 bilhões de dólares e a estimativa para 2021 é de 17,9 bilhões de dólares**.[cxxviii] Ainda conforme este documento, é possível verificar que o **produto iQOS representa um lucro de 30 a 50% maior para a fabricante PMI, quando comparado com os dos cigarros convencionais**.

No Japão, a **PMI promoveu a venda de iQOS por meio de um *marketing* agressivo**, também conforme citado no referido documento, dominando 80% do mercado de produtos de tabaco aquecido neste país. A **empresa menciona que que há uma alta taxa de conversão do uso de cigarros convencionais para produtos de tabaco aquecido, entretanto, não foi comprovada de forma independente**. Foi observado também uma desaceleração nas vendas a partir de 02/2018, devido ao início das vendas do produto Glo, da *British American Tobacco* (BAT).

Na **Coréia**, em apenas um ano, o HEETS (produto utilizado com o IQOS) obteve um **aumento de 7,8% em relação ao ano anterior.** A previsão é de que as vendas de produtos de tabaco aquecido ultrapassem 8,7 milhões de dólares em 2021.

O relatório da OMS também menciona a proliferação de **diversos produtos de tabaco aquecido**; a **busca de novas alternativas de mercado pelas empresas de tabaco**, frente ao declínio do uso de cigarros convencionais; a diversificação e **lançamento de novas versões** de produtos já no mercado e a prática de estratégias de ***marketing*** utilizadas para promover tais produtos para atrair consumidores e aumentar as vendas, que estão detalhadas no item "Promoção, Publicidade e Propaganda" deste Relatório.

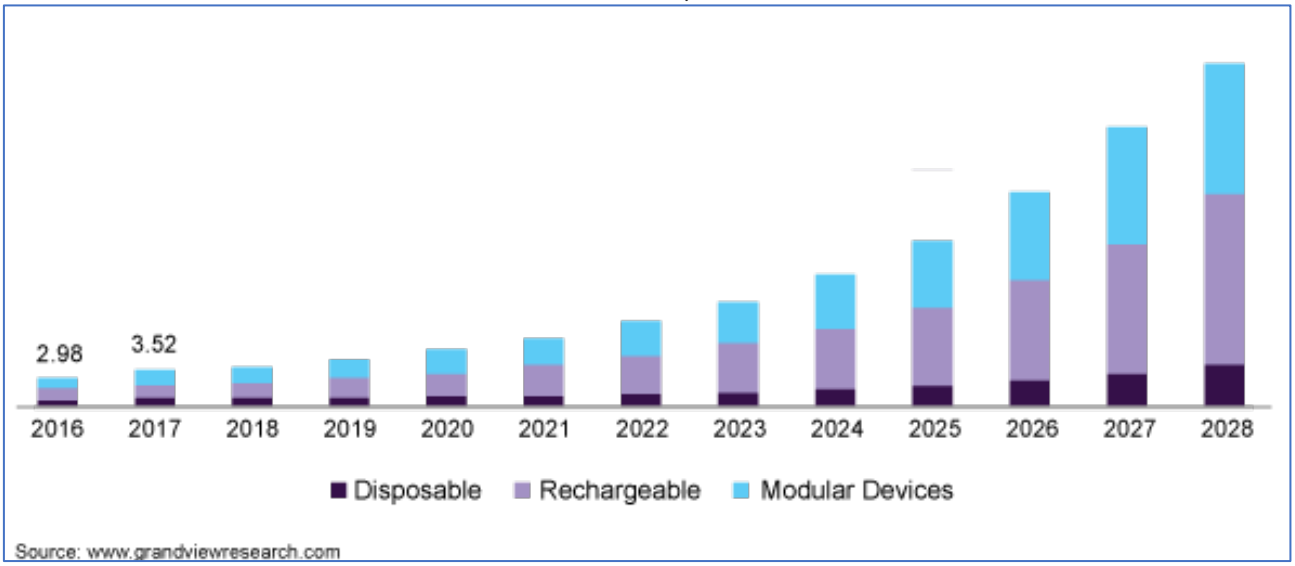
O Observatório *Tobacco Tactics*, da Universidade de Bath - Inglaterra, demonstra o **crescimento mundial do mercado de cigarros eletrônicos**.[30] De acordo com as informações da *Euromonitor International*, o valor do mercado de cigarros eletrônicos apresentou **crescimento expressivo, em bilhões de dólares: 2014 (6,8 bilhões), 2018 (15,7 bilhões) e 2019 (20,2 bilhões)**. Ao longo de todas as pesquisas para a redação do presente relatório, **não foi localizado nenhum estudo que correlacione este crescimento de mercado com qualquer migração de usuários de cigarros convencionais para dispositivos eletrônicos para fumar.**

De acordo com a empresa de pesquisa mercadológica *Grand View Research*, é possível observar o **grande crescimento (bilhões de dólares) do mercado dos cigarros eletrônicos nos EUA**, desde 2016, assim como a grande projeção de crescimento até 2028.[31]

[30] https://tobaccotactics.org/wiki/e-cigarettes/, acesso em 22/02/2021

[31] *E-cigarette And Vape Market Size, Share & Trends Analysis Report By Distribution Channel (Online, Retail), By Product (Disposable, Rechargeable), By Component, By Region, And Segment Forecasts, 2021 – 2028:* https://www.grandviewresearch.com/industry-analysis/e-cigarette-vaping-market, acesso em 12/07/202.

Gráfico 8 - Mercado Americano de cigarros eletrônicos e *vape*, por produto, 2016 – 2028 (Bilhões de dólares)

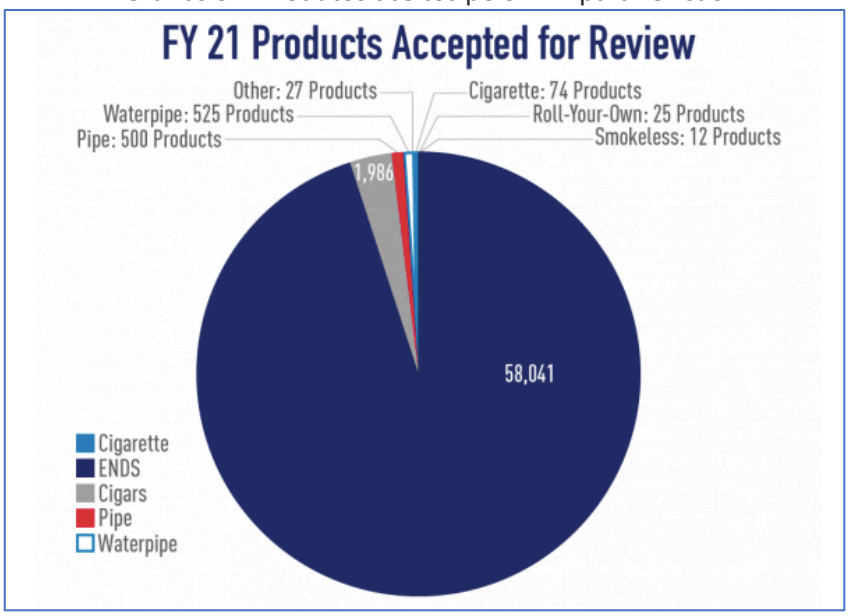


Fonte: *E-cigarette And Vape Market Size, Share & Trends Analysis Report By Distribution Channel (Online, Retail), By Product (Disposable, Rechargeable), By Component, By Region, And Segment Forecasts, 2021 – 2028.*

Em 16/02/2021, a agência americana **FDA** informou que, até setembro/2020, prazo final para as petições de autorização de comercialização de cigarros eletrônicos nos EUA, foram **recebidos mais de 58.000 pedidos de regularização destes produtos**.[32] Portanto, além da grande participação no mercado ao longo dos anos, há a **comprovação de uma enorme variedade de produtos**, para os quais presume-se haver dificuldade da existência de estudos científicos comprobatórios que informem seus riscos aos usuários.

Deve-se destacar que existem inúmeras possibilidades de formulações, com diferentes proporções de substâncias químicas, dentre elas os aditivos de aroma e sabor. Tal realidade gera dificuldade, ou até mesmo a impossibilidade de uma avaliação regulatória da segurança dos 58.000 produtos com diferentes características.

Gráfico 9 – Produtos aceitos pelo FDA para revisão



Fonte: FDA - *Tobacco Product Applications: Metrics & Reporting*

[32] Tobacco Product Applications: Metrics & Reporting: https://www.fda.gov/tobacco-products/market-and-distribute-tobacco-product/tobacco-product-applications-metrics-reporting, acesso em 17/05/2021.

Cessação

Causas:

- Não há estudos conclusivos sobre segurança e eficácia para o uso terapêutico (cessação);
- Estudos apresentados pela IT são insuficientes para comprovar suas alegações de risco reduzido e auxílio na cessação.

Consequências:

- Iniciação de não fumantes ao tabagismo;
- Aumento dos agravos à saúde associados ao uso duplo (DEFs e cigarros convencionais).

A cessação do uso de nicotina é um dos objetivos da Convenção Quadro para o Controle do Tabaco. A eventual troca da forma de administração de nicotina, não é um desfecho aceitável a nível de saúde pública.

O relatório *WHO Report on the Global Tobacco Epidemic 2019*, descrito em maiores detalhes no item MPOWER deste AIR, descreve que as **evidências científicas existentes não podem determinar que os DEF sejam úteis e indicados para a cessação do tabagismo**.[cxxix]

O *Surgeon General*, parte do *U.S Department of Health and Human Services*, órgão governamental Americano em avaliação de evidências e suporte científico para questões relacionadas ao tabagismo, publica regularmente relatórios técnicos que orientam profissionais de saúde e governos, nas melhores práticas para o combate ao tabagismo.

Em relatório publicado em 2020[cxxx], o *Surgeon General* aponta que as **evidências científicas são inadequadas para se inferir que os cigarros eletrônicos aumentam a cessação ao tabagismo**. Os especialistas ponderam que as **evidências são sugestivas, mas não suficientes**, de que o uso de cigarros eletrônicos com nicotina aumenta a cessação do tabagismo, quando comparados aos cigarros eletrônicos sem nicotina. O mesmo ocorre com as evidências sugestivas, mas não suficientes, de que o uso mais frequente de cigarros eletrônicos aumentaria a cessação ao tabagismo, quando comparado a um menor uso destes produtos.

Gorini et al., (2017) verificaram que **italianos utilizam o cigarro eletrônico com o objetivo de cessação**, essa observação pode estar associada com o fato de os tratamentos com medicamentos não serem oferecidos de forma gratuita à população e nesse caso o cigarro eletrônico passa a ser uma alternativa que custa significativamente menos do que as opções com uso de medicamentos.[cxxxi]

Estudo publicado em setembro de 2020 demonstra que **não há diferença significativa de cessação do tabagismo quando comparados grupos de usuários que utilizaram cigarros eletrônicos e aqueles que não utilizaram tais produtos**. Trata-se de um estudo de coorte com amostra nacional de adultos americanos, com dados obtidos por meio da pesquisa Path 2013 – 2016.[cxxxii] Os autores concluem que mais da metade das pessoas que usam os cigarros eletrônicos como método para parar de fumar, permanecem utilizando cigarros eletrônicos um ano após.

Conforme **revisão sistemática** apresentada por pesquisadores brasileiros em 2021, 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 (RR=1,70; IC95% 1,16 – 2,48; I^2 0%; 4 estudos), **quando comparado à terapia de reposição de nicotina (TRN), o estudo não apontou diferença (RR=1,25; IC95% 0,73 – 2,14; I^2 70,0%; 3 estudos) entre os grupos**.[cxxxiii]

Análise secundária de um estudo clínico randomizado com fumantes, interessados em parar ou reduzir o tabagismo, demonstrou que os **produtos de tabaco aquecido não foram associados com a abstinência do uso de cigarros após 6 meses de acompanhamento**. Segundo os pesquisadores, o uso de HTP não foi associado à abstinência ou ao abandono do cigarro no 3º e 6º mês após o início do estudo. A cessação do tabagismo foi positivamente associada com o uso serviço de apoio à abstinência.[cxxxiv]

Os pesquisadores alertam ainda sobre o aumento da prevalência de conhecimento sobre os produtos HTP (65.2% vs 27.2%) e o número de indivíduos que relatam já terem usado estes produtos (16.9% vs 8.9%), apenas de 2017 a 2018, indicando um **aumento da popularidade destes produtos em Hong Kong e na Ásia**. Também houve um **aumento de 10,9% no uso de HTP**, da linha de base aos 6 meses de acompanhamento, **por indivíduos que nunca tinham utilizado estes produtos**.

Ainda com relação aos produtos de tabaco aquecido, a ***European Respiratory Society*** (ERS)[33] apresentou estudos e **se posicionou** quanto a não **existência de evidências que apontem os HTP como ferramentas para cessação do tabagismo**.

Tratamento do tabagismo no Brasil

De acordo com o art. 19, §2º, inciso I da Lei nº 12.401/2011[cxxxv], os Protocolos Clínicos e Diretrizes Terapêuticas devem ser baseados em:

> *I - as evidências científicas sobre a eficácia, a acurácia, a efetividade e a segurança do medicamento, produto ou procedimento objeto do processo, acatadas pelo órgão competente para o registro ou a autorização de uso;*

O tratamento do tabagismo no Brasil segue o Protocolo Clínico e as diretrizes terapêuticas, atualmente estabelecidos pela Portaria Conjunta SCTIE/SAES/MS nº 10, de 16 de Abril de 2020.[cxxxvi] Tal documento é elaborado pela Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no Sistema Único de saúde (CONITEC/MS), tendo como base evidências científicas. O Protocolo estabelece como tratamento o aconselhamento terapêutico estruturado/abordagem intensiva, seguido de tratamento farmacológico, se indicado. De acordo com o documento, o tratamento farmacológico consiste na terapia de reposição de nicotina (adesivo, goma e pastilha), isolada ou em combinação, e cloridrato de bupropiona.[34] **Os DEF não fazem parte das alternativas para o tratamento do tabagismo**.

Uso dual

Causas:

- Não há estudos conclusivos sobre segurança e eficácia para o uso terapêutico (cessação);
- Impacto na redução do consumo de nicotina estabelecida pela CQCT;
- Usuários não percebem os DEF como produtos derivados do tabaco e os riscos associados a estes produtos;
- *Marketing* da IT para uma maior aceitação dos DEF;
- IT induz à percepção de ausência ou redução de riscos dos DEF;
- Interesse da IT em diversificar o mercado e aumentar seu lucro.

Consequências:

- Aumento dos agravos à saúde associados ao uso duplo (DEFs e cigarros convencionais);
- Normalização do ato de fumar (produtos mais aceitos socialmente);
- Iniciação de não fumantes ao tabagismo;
- Aumento do consumo/uso do produto por crianças e adolescentes;
- Normalização do ato de fumar (produtos mais aceitos socialmente).

[33] *European Respiratory Society* (ERS): https://www.ersnet.org/news-and-features/news/ers-position-paper-on-heated-tobacco-products/, acessado em 22/05/2021.

[34] Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas do Tabagismo nº 520 – Março/2020: http://conitec.gov.br/images/Relatorios/2020/Relatrio_PCDT_Tabagismo_520_2020_FINAL.pdf, acessado em 12/07/2021.

Estudo com jovens adultos coreanos, 3 meses após o início da comercialização do produto iQOS na Coréia, observou que a **maioria dos usuários de iQOS fazia uso triplo, juntamente com cigarros convencionais e eletrônicos**. Segundo os autores, os usuários correntes de iQOS iniciaram o uso do produto **pois acreditavam que este fosse menos danoso que os cigarros convencionais ou para auxílio na cessação**. Os fumantes de cigarros convencionais tiveram mais chance de conhecer o produto iQOS (OR 4,5) e de já tê-lo utilizado (OR 11,6).[cxxxvii]

Após um ano do início da comercialização dos produtos de tabaco aquecido na Coréia, uma pesquisa com **adolescentes sul-coreanos de 12 a 18 anos**, com representatividade nacional, demonstrou que **2,8% já usaram 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**.[cxxxviii]

Estudo longitudinal, com entrevistas realizadas em 2016 e 2017, mediu o interesse por produtos de tabaco aquecido no Japão. Dentre os achados que são mencionados em outros capítulos deste relatório de AIR, este estudo também avaliou a prevalência do **uso dual dos produtos de tabaco aquecido e cigarros eletrônicos**. Os pesquisadores apontam que **72% dos usuários** destes dispositivos eletrônicos também fazem uso de cigarros combustíveis.[cxxxix]

O Observatório das táticas da indústria do tabaco, da Universidade de Bath no Reino Unido, apresenta evidências de ***uso dual* do produto iQOS em alguns países**. Ainda, avalia a **alegação feita pela PMI**, em fevereiro de 2020, de que **10 milhões de usuários trocaram os cigarros convencionais pelo iQOS**, entretanto, a **metodologia de cálculo não é clara**. Em setembro de 2020 o CEO da PMI informou que o número havia subido para 11,2 milhões. Também **em 2016, representante da PMI alegou conversão semelhante no Japão, mas sem apresentar evidências**. O mesmo ocorreu em 2017, quando matéria foi publicada pelo jornal *Washington Post* e posteriormente um representante da PMI novamente alegou tais conversões.[35] Tais alegações precisam ser comprovadas por estudos publicados em revistas indexadas, revisados por pares e independentes de financiamento da indústria do tabaco.

O relatório *Global Marketing of IQOS The Philip Morris Campaign to Popularize "Heat Not Burn" Tobacco*, elaborado pela Universidade de Stanford, apresenta estudos que indicam o **uso dual do produto iQOS com cigarros convencionais.**[cxl] Um dos estudos, realizado com 21.000 participantes Coreanos, aponta o percentual de **96,25% de usuários duais de produtos de tabaco aquecido e cigarros convencionais**.[cxli]

Estudo qualitativo realizado com 20 usuários na Nova Zelândia demonstrou as razões para o uso duplo de cigarros eletrônicos e convencionais. Usuários de ENDS relataram que **iniciaram o uso destes dispositivos para interromperem o uso de cigarros convencionais, no entanto, ao perceberem falha nesta estratégia, permaneceram usando os dois produtos**. Mesmo não conseguindo parar, alguns participantes ajustaram suas expectativas e relataram a redução do uso de cigarros convencionais como um "sucesso"; outros usam os cigarros eletrônicos de forma *dual* para **escapar de regulamentações que proíbam o uso de cigarros convencionais em ambientes fechados**; alguns utilizam por questões financeiras "*eu não desejei gastar 40 dólares por semana*" (relato) e outros para fugir do estigma social aliado ao uso de cigarros convencionais.[cxlii]

Estudo realizado na Nova Zelândia, com base na pesquisa *2016 Health and Lifestyles Survey (HLS)*, concluiu que a **maior parte dos usuários de cigarros eletrônicos (ENDS) fazem uso de cigarros combustíveis (63,9%)**. Os usuários de 45 anos ou mais foram 2 vezes mais propensos ao uso dual do que os de 15 a 34 anos.[cxliii]

Estudo realizado com estudantes 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.** Com relação à propensão a parar de fumar, o estudo aponta que usuários correntes de cigarros convencionais que já usaram cigarros eletrônicos e produtos de tabaco aquecido, ou

[35] IQOS Use, "Switching" and "Quitting": The Evidence: https://tobaccotactics.org/wiki/iqos-use-evidence/, acessado em 22/05/2021.

que sejam usuários correntes de cigarros eletrônicos se apresentaram mais propensos a tentar parar de fumar, entretanto, foram poucos que conseguiram.[cxliv]

Estudo 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**.[cxlv]

Em um estudo que analisou os dados do inquérito ITC no Japão, uma pesquisa com representatividade nacional, é relatado que **67,8% dos usuários de produtos de tabaco aquecido, sendo aproximadamente 2/3 usuários de iQOS, também usam cigarros convencionais**. O estudo relata também que 25% dos usuários de produtos de tabaco aquecido eram ex-fumantes e que 1% nunca havia fumado.[cxlvi] Não há descrição no estudo se os indivíduos ex-fumantes (que pararam de usar cigarros convencionais) tinham deixado o cigarro antes ou depois de iniciarem o uso dos produtos de tabaco aquecido.

Conforme informações das pesquisas STS e ASH-A, na Inglaterra, respectivamente de 2010/2012 a 2020, o número de **usuários correntes de cigarros eletrônicos que usam cigarros convencionais caiu ao longo dos anos, estando atualmente em 50% aproximadamente (uso dual).** Houve aumento no número de usuários de cigarros eletrônicos de forma corrente, que são ex-fumantes. Os estudos não mostram se houve abandono do cigarro convencional a partir do início do uso de cigarro eletrônico (migração) ou se houve um retorno ao uso de nicotina, por ex-fumantes que passaram a usar cigarros eletrônicos de forma corrente (recaída ao consumo de nicotina).

Conforme relatório do *Public Health England* (PHE) 2021, a proporção de **usuários de cigarros eletrônicos que também fazem uso de cigarros convencionais,** desde 2012, caiu de 74% para **38%** (*ASH-Adult*) e de 92% para **51%** (*STS Survey*), nestas duas pesquisas. Entre os ex-fumantes que pararam de fumar há mais tempo, houve um decréscimo do uso de terapias de reposição de nicotina (NRT) e um aumento da proporção de uso de cigarros eletrônicos entre 2013 e 2020. **Este relatório também demonstra um aumento da proporção de usuários de cigarros eletrônicos por mais de 3 anos, de 23,7% (2018) para 39,2% (2020)**.[cxlvii]

Promoção, publicidade e propaganda

De acordo com os dados apresentados pela Pesquisa Nacional de Saúde – PNS 2013[cxlviii], **28,7% da população brasileira se encontra exposta à mídia pró-tabaco, com o destaque para a Região Sul do país, onde 36% da população encontrava-se exposta em 2013.** É importante destacar que a Lei nº 12.546/2011 alterou o texto da Lei nº 9.294/96[cxlix], proibindo qualquer forma de propaganda de produtos fumígenos, excetuando apenas a exposição dos próprios produtos nos pontos de venda. Quase 30% da população brasileira ainda se encontrava exposta às propagandas de produtos fumígenos em 2013, o que demonstra a falta de cumprimento da legislação.[36]

Com relação aos produtos convencionais de tabaco, em 2020 foi publicado um estudo[cl] que demonstrou a correspondência entre o valor gasto pela indústria do tabaco (IT) com *marketing* proibido[37] de seus produtos e o valor gasto pelo governo brasileiro com os problemas de saúde decorrentes do uso dos produtos de tabaco. **O estudo conclui que para cada centavo gasto pela IT com *marketing* o governo brasileiro gasta 1,93 vezes o valor com a saúde, ou seja, quase o dobro.**

Apesar de estas informações não serem relativas aos DEF, pois são proibidos no Brasil, demonstram a prática ilegal destas empresas, que descumprem as determinações existentes há anos para os produtos convencionais. Diante destas práticas, é necessário refletir sobre quais seriam as ações da IT caso os DEF estivessem permitidos no país.

[36] Datasus: http://tabnet.datasus.gov.br/cgi/tabcgi.exe?pns/pnspf.def.

[37] No Brasil, de acordo com o art. 3º da Lei 9294/96 (Redação dada pela Lei nº 12.546, de 2011) é proibida a propaganda de produtos fumígenos, exceto a exposição do produto nos pontos de venda.