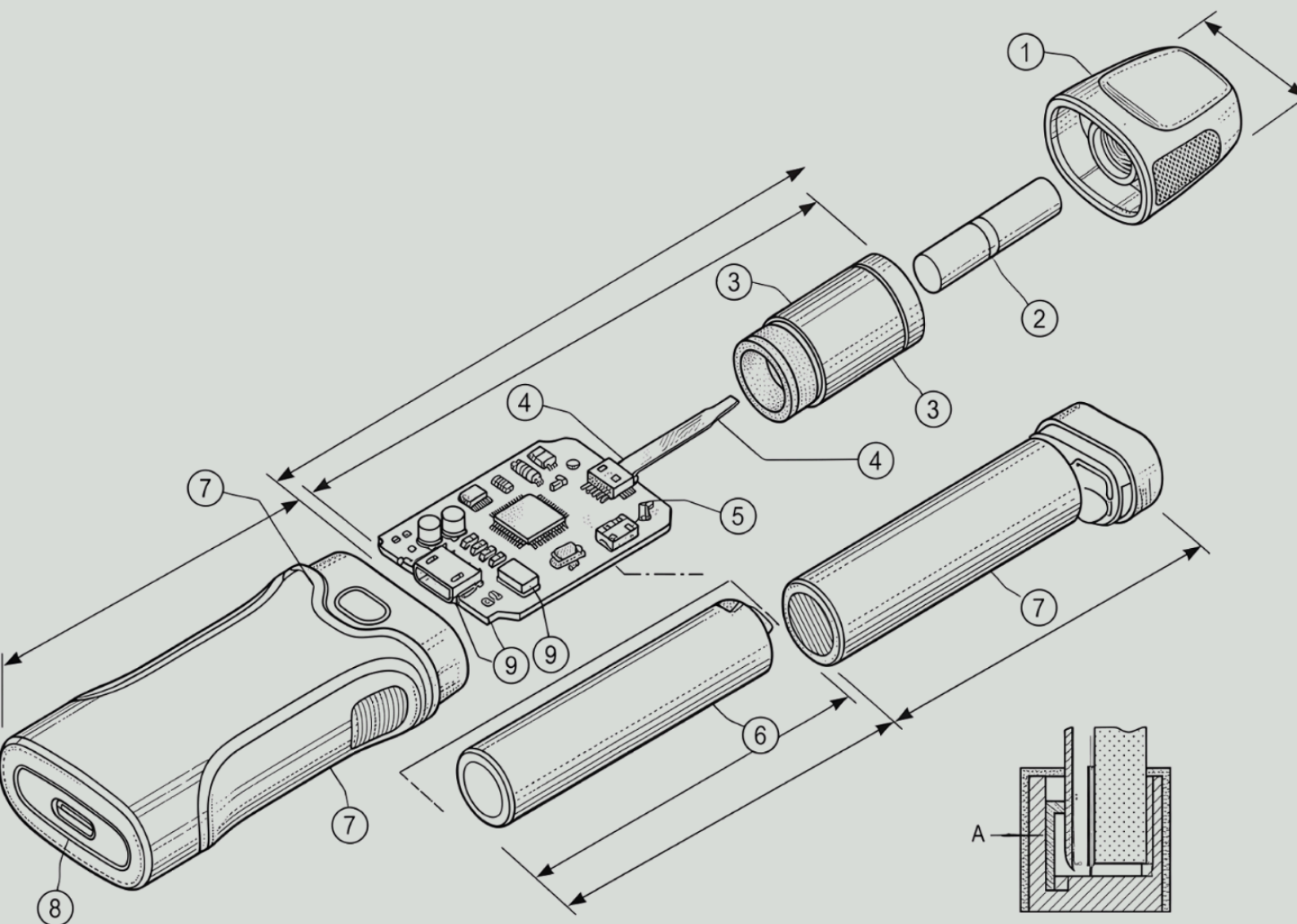


TABACO AQUECIDO

O QUE SABEMOS?



PAULO CÉSAR R. P. CORRÊA

Redação

Paulo César R. P. Corrêa

Revisão

ACT Promoção da Saúde

Mariana Pinho

Mônica Andreis

Financiamento

Esta publicação foi elaborada com financiamento da Iniciativa Bloomberg.

Sugestão de citação:

Corrêa, Paulo César R. P.; ACT Promoção da Saúde. Tabaco Aquecido: o que sabemos? São Paulo: ACT Promoção da Saúde, 2024.

A versão completa deste documento pode ser acessada em actbr.org.br.

Dados Internacionais de Catalogação na Publicação (CIP) (Câmara Brasileira do Livro, SP, Brasil)

Corrêa, Paulo César R. P.
Tabaco aquecido [livro eletrônico] : o que sabemos? / Paulo César R. P. Corrêa. -- São Paulo : ACT Promoção da Saúde, 2026.

PDF

ISBN 978-65-996409-8-8

1. Fumo - Vício 2. Saúde 3. Tabaco - Vício - Prevenção 4. Tabagismo I. Título.

26-354338.0

CDD-613.85

Índices para catálogo sistemático:

1. Tabagismo : Efeitos na saúde : Medicina 613.85

Eliane de Freitas Leite - Bibliotecária - CRB 8/8415

Sumário

1. Apresentação	6
2. Resumo Executivo	7
3. Metodologia	8
4. PTAs: definição	9
Organização Mundial de Saúde (2023)	9
Campaign for Tobacco-Free Kids (CTFK)	9
5. Os produtos de tabaco aquecido e a CQCT	10
6. Histórico dos produtos de tabaco aquecido - aquecimento por fonte de calor externa	13
7. Tipos de produtos de tabaco aquecido	14
Tipo 1 – dispositivos semelhantes ao cigarro convencional	14
Tipo 2 – dispositivos que usam uma fonte de calor externa para aerossolização da nicotina de mini-cigarros ("bastões" ou "sticks") especialmente projetados para esses produtos	19
Tipo 3 – dispositivos que utilizam uma câmara selada aquecida como um micro-forno	22
Tipo 4 – aparelhos híbridos entre cigarros eletrônicos e tabaco aquecido	22
8. Mercado de PTAs: modificação da tecnologia e expansão do portfólio	24
9. O tabaco nos PTAs	26
10. Níveis séricos ou sanguíneos de nicotina atingidos com o uso de PTAs	28
11. Marketing dos principais produtos e falsas alegações	29
Campanha com anime	31
Alegações x Evidências	33
Alegação de redução de danos	34
12. Detalhando mais aspectos da composição química dos PTAs e conectando com as questões/riscos à saúde	37
Glicerol (VG) e propilenoglicol (PG)	37
13. Mainstream smoke e aerossol passivo (secondhand aerossol ou SHA): compreendendo melhor a química dos PTAs	40
14. Danos à saúde causados pelos PTAs	44
Introdução	44
Aparelho respiratório	46
Danos cardiovasculares	53
Câncer	58
Câncer de pulmão	61
Lesão do fígado (Hepatotoxicidade)	62
15. Estudos ligados à indústria do tabaco, atratividade para os não fumantes, uso duplo e triplo e crenças errôneas suscitadas pela indústria	64
16. Conclusão	69

Siglas:

Anvisa	Agência Nacional de Vigilância Sanitária
AVC	Acidente vascular cerebral
BAT	British American Tobacco
CCs	Cigarros comburentes
CO	Monóxido de carbono
CQCT	Convenção-Quadro para o Controle do Tabaco
CSCs	Células-Tronco Cancerígenas
CSE	Cigarette-smoke-extract (Extrato de fumaça de cigarro)
CTFK	Campaign for Tobacco-Free Kids
DEFs	Dispositivos Eletrônicos para Fumar
DPOC	Doença Pulmonar Obstrutiva Crônica
eCO	Níveis de monóxido de carbono no final da expiração
EHCSS	Electrically heated smoking system
EMT - FCTC/COP7	Transição Epitelial-Mesenquimal Framework Convention on Tobacco Control/Conferência das Partes 7
FDA	Food and Drug Administration
FOT	Técnica de oscilometria forçada
FTC	Federal Trade Commission
HPHC	Harmful and potentially harmful constituents
3-HPMA	Ácido S-3-hidroxi-propilmercaptúrico
HTP	Heated tobacco products
HTS	Heated tobacco sticks
IARC	International Agency for Research on Cancer
JTI	Japan Tobacco International
LBA	Lavado bronco-alveolar

LDL	Lipoproteína de baixa densidade
MRTPA	Modified risk tobacco product application
nAChRs	Receptores nicotínicos de acetilcolina
NTHI	Haemophilus influenzae não tipável, patógeno respiratório
OMS	Organização Mundial da Saúde
PAH	Hidrocarboneto aromático policíclico
PG	Propilenoglicol
PLA	Polylactic-acid filter
PMI	Philip Morris International
PTA	Produtos de tabaco aquecido
SHA	Secondhand aerosol
SRITA	Stanford Research into the Impact of Tobacco Advertising, da Universidade de Stanford.
TR	Tabaco reconstituído
TG	Termogravimetria
TGA	Therapeutic Goods Administration
TSNA	Nitrosaminas classificadas como classe 1 pela IARC específicas do tabaco
VG	Glicerina vegetal (ou glicerol)
VOCs	Compostos orgânicos voláteis

1. Apresentação

Os produtos de tabaco aquecido (PTAs) são produtos que requerem o uso de um dispositivo eletrônico para aquecer um bastão (stick), cápsula (pod) ou plugues (plugs) de tabaco comprimido. Produzem aerossóis contendo, simplificada, altas concentrações de nicotina, aditivos e substâncias químicas tóxicas que são inalados pelos usuários pelo processo de sucção ou de fumar envolvendo esse tipo de dispositivo eletrônico para fumar.

Os PTA não constituem um novo tipo de produto, mas uma categoria reemergente de produtos de tabaco. Sua promoção é feita globalmente pela comunicação de que seriam "alternativas menos prejudiciais" aos cigarros comburentes convencionais, à semelhança do que ocorreu no século XX, com a promoção de cigarros com filtro e de teores diminuídos de alcatrão e nicotina ("cigarros de "baixos teores"). Outra estratégia de promoção é a alegação feita pelos fabricantes e por meio de influenciadores de que seriam "instrumentos para cessação do tabagismo", quando na realidade não o são.

A totalidade dos efeitos adversos à saúde em longo prazo do uso de PTA, incluindo a magnitude dos riscos de vários tipos de câncer, são atualmente desconhecidos, pela falta de estudos confiáveis de longo prazo. Entretanto, quando se avaliam os biomarcadores clínicos de doenças, os PTA não são significativamente diferentes dos cigarros convencionais e, portanto, é de se esperar desfechos clínicos negativos diversos semelhantes aos oriundos da utilização dos cigarros comburentes. Outro motivo de preocupação é que muitos constituintes nocivos e potencialmente nocivos (harmful and potentially harmful constituents – HPHC) são encontrados em níveis mais elevados na fumaça de PTAs em comparação com a dos cigarros convencionais.

As comunidades de controle do tabaco/nicotina e a de prevenção, controle e tratamento de câncer devem seguir vigilantes com proposições de leis no Congresso Nacional. É preciso continuar a defesa da Resolução nº 855/2024 da Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Essa resolução protege a saúde pública ao regular produtos fumígenos (sejam eles de tabaco ou não), proibindo os dispositivos eletrônicos para fumar no país, os quais compreendem os cigarros eletrônicos e os PTAs.

2. Resumo Executivo

Os danos à saúde causados pelos cigarros convencionais só foram elucidados após cerca de cinco décadas de pesquisas. Agora, o advento dos chamados Dispositivos Eletrônicos para Fumar (DEFs) demanda com urgência uma nova gama de estudos sobre os riscos que esses produtos trazem.

De acordo com a Agência Nacional de Vigilância Sanitária (Anvisa), DEFs são produtos fumígenos cuja geração de emissões é feita com auxílio de um sistema alimentado por eletricidade, bateria ou outra fonte não combustível, que mimetiza o ato de fumar, e citam diversos produtos incluídos nesta definição, entre eles os produtos de tabaco aquecido (PTAs).¹

Nesse contexto, esta publicação apresenta uma compilação das evidências disponíveis sobre um tipo específico de DEF, os produtos de tabaco aquecido - também conhecidos por HTPs, do inglês *heated tobacco products*. Nesta publicação, no entanto, optou-se pela utilização da sigla em português. Serão abordados, entre outros tópicos, a multiplicidade de modelos disponíveis para esses produtos e seus mecanismos de funcionamento.

A utilização desses dispositivos é ainda um fenômeno relativamente recente, dos últimos 10 a 15 anos. Assim, este documento é uma fotografia dos dados que estão disponíveis no momento de sua elaboração e não reflete toda a possível gama de riscos para a saúde causados por esses produtos, que só se descortinará com mais décadas de pesquisa.

Não obstante, já se sabe que os PTAs causam efeitos nocivos agudos na função das pequenas vias aéreas, na frequência cardíaca, na pressão arterial e na função vascular, entre outros. Ainda que esses efeitos não sejam totalmente compreendidos por enquanto (especialmente no longo prazo), os danos causados são de tamanha importância e em tantos aparelhos/sistemas do corpo humano que, do ponto de vista médico e de saúde pública, uma possível liberação desses produtos, cuja fabricação, importação, comercialização, distribuição, armazenamento, transporte e a propaganda são proibidas no Brasil pela Anvisa por meio da RDC 855/2024² é injustificável. Ainda assim, a indústria do tabaco frequentemente alega que usuários de

¹ ANVISA, Normas Regulatórias. Disponível em: https://antigo.anvisa.gov.br/documents/10181/5548362/RDC_855_2024_COMP.pdf/1031cc35-d694-4b90-8b4c-ea3596c40c90

² ANVISA, Resolução da Diretoria Colegiada. 2024. Disponível em: https://antigo.anvisa.gov.br/documents/10181/5548362/RDC_855_2024_COMP.pdf/1031cc35-d694-4b90-8b4c-ea3596c40c90

PTAs teriam exposição reduzida a substâncias tóxicas, o que induz as pessoas – inclusive não fumantes – a entender que os produtos teriam risco reduzido. Neste documento, o conceito de redução de exposição é claramente apresentado e discutido, desmascarando a falácia da narrativa de redução de danos propalada pelos fabricantes. A emissão de poluentes dos produtos PTAs é menor em comparação com os cigarros comburentes (CCs), mas essa redução pode não ser significativa biologicamente. Além disso, usuários de PTAs podem até inalar uma concentração menor de algumas substâncias do que os fumantes de CCs, mas há substâncias que estão presentes em concentrações iguais ou maiores, e outras ainda que não estão presentes em CCs, mas estão no aerossol de PTAs. Além disso, existem substâncias tóxicas produzidas pelos PTAs que não são seguras em qualquer quantidade. Um outro exemplo de danos potenciais causados pelos PTAs é que os dados pré-clínicos e clínicos de uma indústria submetida ao *Food and Drug Administration* (FDA), agência regulatória dos Estados Unidos, indicaram que o PTA fabricado por ela poderia ter toxicidade hepática em um curto período de exposição, um achado inesperado, já que isso não ocorre com os CCs.

Por fim, as estratégias de marketing e promoção dos PTAs utilizadas pela indústria do fumo são discutidas e apresentadas, bem como a ampliação dos portfólios de PTAs e o histórico desses produtos.

Todas as evidências aqui compiladas e sistematizadas vão ao encontro a recomendações da Organização Mundial da Saúde (OMS), que alerta para os riscos dos dispositivos eletrônicos para fumar, incluindo PTAs, e sugerem que sejam adotadas medidas de prevenção à iniciação e medidas regulatórias visando o mais alto padrão de proteção à saúde pública.^{3 4}

3. Metodologia

Para a elaboração deste documento, foram realizadas pesquisas em diversas fontes, incluindo buscas sistemáticas na literatura médica por meio da

³ WORLD HEALTH ORGANIZATION (WHO). Heated Tobacco Products: Summary of research and evidence of health impacts. Disponível em: <https://iris.who.int/bitstream/handle/10665/368022/9789240042490-eng.pdf?sequence=1>

⁴ WORLD HEALTH ORGANIZATION (WHO). TECHNICAL NOTE ON Call to action on electronic cigarettes. Disponível em: https://cdn.who.int/media/docs/default-source/tobacco-hq/regulating-tobacco-products/ends-call-to-action-background.pdf?sfvrsn=7dd2856e_11&download=true

utilização de descritores no site PubMed, pesquisas em White Papers⁵, em revistas científicas das áreas de Química e Física, nos documentos secretos da indústria do tabaco, tornado públicos via medidas judiciais e constantes da biblioteca da Universidade da Califórnia em São Francisco (*UCSF Tobacco Documents Library*) e pesquisas na base SRITA (*Stanford Research into the Impact of Tobacco Advertising*) da Universidade de Stanford.

4. PTAs: definição

Existem várias definições de produtos de tabaco aquecido. Citaremos abaixo algumas delas, oferecendo considerações complementares.

Organização Mundial de Saúde (2023)⁶

Produtos de tabaco aquecido (PTAs) são uma classe reemergente de produtos de consumo que aquecem o tabaco e fornecem nicotina aerossolizada ao usuário pela boca para inalação. Os PTAs têm dois componentes comuns: um inserto (como um bastão, cápsula ou pod) contendo tabaco processado e um dispositivo para aquecer o tabaco. O tabaco usado é tipicamente reconstituído, permitindo que os fabricantes manipulem a forma e a quantidade de nicotina. Umectantes como propilenoglicol e glicerol são adicionados ao tabaco para facilitar a formação de aerossol. Este aerossol serve como veículo para levar nicotina aos pulmões do usuário. Diferentes dispositivos usam várias fontes de aquecimento, incluindo energia elétrica por meio de uma bateria ou uma ponta de carbono que é acesa e queima lentamente.

Campaign for Tobacco-Free Kids (CTFK)⁷

Produtos de tabaco aquecido (PTAs) são produtos de tabaco que exigem o uso de um dispositivo eletrônico para aquecer um bastão ou cápsula de tabaco comprimido. Os bastões ou cápsulas vêm em sabores, incluindo

⁵ White paper é um relatório ou guia oficial e detalhado que informa aos leitores sobre um tema, questão ou solução específica, frequentemente utilizado nas empresas para fins de marketing ou pelos governos para definir políticas.

⁶ WORLD HEALTH ORGANIZATION (WHO). Heated Tobacco Products: Summary of research and evidence of health impacts. Op Cit.

⁷ CAMPAIGN FOR TOBACCO FREE KIDS: Heated tobacco products: definitions and global markets. 2023. Disponível em: <https://assets.tobaccofreekids.org/emerging-products/resources/HTPs-Definitions-EN.pdf>

mentol, baunilha e uma variedade de sabores de frutas. Quando em uso, o tabaco é aquecido a uma temperatura alta o suficiente para produzir fumaça. Embora os PTAs sejam promovidos pela indústria do tabaco como produtos "que aquecem, não queimam" e "sem fumaça", os PTAs emitem fumaça e contêm compostos encontrados na fumaça de cigarro convencional.

Outras definições, como a de Upadhyay et al.,⁸ mencionam temperaturas de aquecimento dos PTAs, mas é importante considerar que utilizar temperaturas na definição pode ser problemático por várias razões. Primeiramente, cada produto tem uma temperatura em que o tabaco é aquecido, segundo os fabricantes. Além do mais, essas temperaturas reportadas pela indústria podem não ser precisas: em alguns PTAs, foram registradas temperaturas de até 550°C, ao invés de alegados 350°C.⁹ Em segundo lugar, existem produtos híbridos, como o Ploom TECH e o lil hybrid, que aquecem um líquido que subsequentemente aquece o tabaco. Por fim, é preciso fazer um comentário sobre a possibilidade de combustão do tabaco: um artigo importante sobre o iQOS (PTA fabricado pela Philip Morris) mostrou evidências da ocorrência de pirólise¹⁰, um sinônimo de combustão incompleta, como discutido em uma publicação recente do Instituto Karolinska.¹¹ Esses achados mostram que pode existir combustão do tabaco nos PTAs.

5. Os produtos de tabaco aquecido e a CQCT

Os produtos de tabaco aquecido (PTA), bem como DEFs em geral, têm sido considerados e discutidos nas conferências das Partes da Convenção-Quadro para o Controle do Tabaco (CQCT) da Organização Mundial de Saúde (OMS).

⁸ UPADHYAY S, RAHMAN M, JOHANSON G, PALMBERG L, GANGULY K. Heated Tobacco Products: Insights into Composition and Toxicity. *Toxics*. 2023;11(8):667. doi:10.3390/toxics11080667

⁹ WHO Regional Office for Europe. Heated Tobacco Products: A brief. World Health Organ. 2020. Disponível em: <https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/350470/WHOEURO-%0A2020-4571-44334-64934-eng.pdf?sequence=3&isAllowed=y%0A>

¹⁰ DAVIS B, WILLIAMS M, TALBOT P. iQOS: Evidence of pyrolysis and release of a toxicant from plastic. *Tob Control*. 2019;28(1):34-41. doi:10.1136/tobaccocontrol-2017-054104

¹¹ INSTITUTE OF ENVIRONMENTAL MEDICINE; KAROLINSKA INSTITUTET. Expert Opinion on Heated Tobacco Products. Vol 01.; 2023. <https://ki.se/en/media/259466/download>

A CQCT é um tratado internacional de saúde ratificado pelo Brasil por meio do Decreto nº 5.658, de 2 de janeiro de 2006.¹²

A decisão FCTC/COP7(9), de dezembro de 2016, 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.¹³ A decisão FCTC/COP8(22), de 06 de outubro de 2018, reconhece os produtos de tabaco aquecido como produtos de tabaco e, portanto, sujeitos à CQCT.¹⁴

Um relatório da OMS sobre a epidemia mundial do tabaco de 2021, intitulado *Enfrentar os produtos novos e emergentes*, destaca que,

*“à medida que as vendas de cigarros decaem, as empresas tabaqueiras comercializam agressivamente novos produtos, como os cigarros eletrônicos e produtos de tabaco aquecido, fazendo lobby junto dos governos para limitarem a sua regulamentação. O seu objetivo é simples: aprisionar uma nova geração à nicotina. Mas nós não podemos deixar que isso aconteça”.*¹⁵

Deve-se destacar aqui, uma preconização da CQCT sobre a propaganda de produtos de tabaco:

“cada Parte, em conformidade com sua Constituição ou seus princípios constitucionais, procederá à proibição total de toda forma de publicidade, promoção e patrocínio do tabaco. Essa proibição compreenderá, em conformidade com o entorno

¹² PRESIDÊNCIA DA REPÚBLICA. 2006. Decreto no. 5.658. 2006. Disponível em: <https://legislacao.presidencia.gov.br/atos/?tipo=DEC&numero=5658&ano=2006&ato=65foXSE50MRpWT956>

¹³ FCTC/COP7(9) Electronic nicotine delivery systems and electronic nonnicotine delivery systems. 2016. Disponível em: [https://fctc.who.int/publications/m/item/fctc-cop7\(9\)-electronic-nicotine-delivery-systems-and-electronic-nonnicotine-delivery-systems](https://fctc.who.int/publications/m/item/fctc-cop7(9)-electronic-nicotine-delivery-systems-and-electronic-nonnicotine-delivery-systems)

¹⁴ FCTC SECRETARIAT. Conference of the Parties to the WHO Framework Convention on Tobacco Control, Eighth session Geneva, Switzerland, 1–6 October 2018. Decision FCTC/COP8(22) Novel and emerging tobacco products. 2018. Disponível em: https://apps.who.int/gb/fctc/PDF/cop6/FCTC_COP6_Report-en.pdf

¹⁵ WORLD HEALTH ORGANIZATION (WHO). Relatório da OMS sobre a epidemia mundial do tabaco, 2021: enfrentar os produtos novos e emergentes [WHO report on the global tobacco epidemic 2021: addressing new and emerging products]. 2023. Disponível em: <https://pns.dgs.pt/relatorio-da-oms-sobre-a-epidemia-mundial-do-tabaco-2021-enfrentar-os-produtos-novos-e-emergentes/>

*jurídico e os meios técnicos de que disponha a Parte em questão, uma proibição total da publicidade, da promoção e dos patrocínios além-fronteira, originados em seu território”.*¹⁶

Para isso, atualmente, as páginas das fabricantes na internet, as redes sociais, plataformas de vídeos e outras são um enorme desafio a ser enfrentado.

Outro ponto a ser destacado é que o artigo 13.4 da CQCT traz, em sua parte inicial, que

“no mínimo, e segundo sua Constituição ou seus princípios constitucionais, cada Parte se compromete a:

(a) proibir toda forma de publicidade, promoção e patrocínio do tabaco, que promova um produto de tabaco por qualquer meio, que seja falso, equivocado ou enganoso ou que possa induzir ao erro, a respeito de suas características, efeitos para a saúde, riscos e emissões”.

O relatório FCTC/COP/10/10,¹⁷ de julho de 2023, apresentou pesquisas e evidências sobre produtos de tabaco novos e emergentes, especialmente produtos de tabaco aquecido, e foi elaborado em atendimento à Decisão FCTC/COP 8(22). **Em relação à alegação de risco ou danos reduzidos, conclui que a evidência existente é insuficiente para apoiar as alegações de risco ou danos reduzidos dos produtos de tabaco aquecido.** Dados indicam que não há melhora em diversos indicadores cardiovasculares e pulmonares, e apontam uma alta prevalência do uso dual (uso concomitante com produtos convencionais de tabaco) em participantes de estudos que avaliavam a mudança de um produto convencional para o novo dispositivo. Portanto, o uso de produtos de tabaco aquecido por fumantes pode não reduzir significativamente a prevalência de doenças crônicas associadas ao tabagismo.

¹⁶ CONVENÇÃO QUADRO PARA O CONTROLE DO TABACO DA OMS. 2003. Disponível em: <https://www.gov.br/anvisa/pt-br/assuntos/tabaco/convencao-quadro/arquivos/convencao-quadro-tabaco>

¹⁷ FCTC/COP/10/10 Comprehensive report on research and evidence on novel and emerging tobacco products, in particular heated tobacco products, in response to paragraphs 2(a)–(d) of decision FCTC/COP8(22), Disponível em: [https://fctc.who.int/publications/i/item/fctc-cop-10-10-comprehensive-report-on-research-and-evidence-on-novel-and-emerging-tobacco-products-in-particular-heated-tobacco-products-in-response-to-paragraphs-2\(a\)-\(d\)-of-decision-fctc-cop8\(22\)](https://fctc.who.int/publications/i/item/fctc-cop-10-10-comprehensive-report-on-research-and-evidence-on-novel-and-emerging-tobacco-products-in-particular-heated-tobacco-products-in-response-to-paragraphs-2(a)-(d)-of-decision-fctc-cop8(22))

Mais adiante nesse texto, o marketing dos produtos de tabaco e as alegações da indústria serão discutidos com mais detalhes. Mas, antes, iremos entender melhor sobre os diversos tipos de PTAs existentes, citando exemplos de dispositivos produzidos ao longo do tempo.

6. Histórico dos produtos de tabaco aquecido - aquecimento por fonte de calor externa

Nos anos 1960, a Brown & Williamson e a British American Tobacco projetaram um cigarro que pretendia aquecer o tabaco e os aromatizantes em vez de queimar, sem deixar de fornecer nicotina.^{18 19}

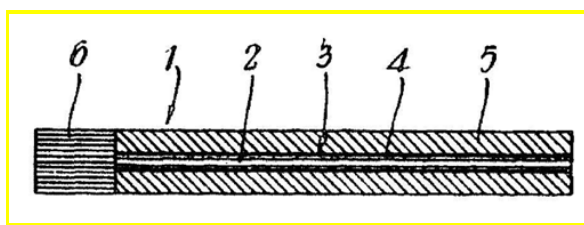


Figura 1. Diagrama esquemático de cigarro de tabaco aquecido da BAT (1963). Disponível em: <https://www.industrydocuments.ucsf.edu/tobacco/docs/#id=kxlm0201>

No entanto, o primeiro PTA começou a ser vendido aos consumidores em 1988, quando a R. J. Reynolds lançou o Premier nos Estados Unidos.²⁰ Em resposta ao lançamento do Premier pela R.J. Reynolds, a Philip Morris começou a desenvolver seus próprios produtos de tabaco aquecido. Em 1990, foi apresentado o Projeto Beta, um dispositivo operado por bateria que aquecia o tabaco. Por meio desse projeto, a PMI desenvolveu o produto Accord. Nos documentos internos da empresa, ele era referido como um “sistema de fumo aquecido eletricamente” (*electrically heated smoking system*, abreviado EHCSS).²¹ Em 1998, a PMI lançou o Accord nos Estados Unidos, e o produto foi comercializado até 2006.

¹⁸ RISI S. On the origins of the electronic cigarette: British American Tobacco's project Ariel (1962-1967). *Am J Public Health*. 2017;107(7):1060-1067. doi:10.2105/AJPH.2017.303806

¹⁹ BAT/BRITISH AMERICAN TOBACCO. Research proposal regarding Project Ariel. Disponível em: <https://www.industrydocuments.ucsf.edu/tobacco/docs/#id=gylk0203>

²⁰ THE R. J. REYNOLDS TOBACCO COMPANY. Press release. R.J. Reynolds Tobacco Co.'s new Premier cigarette. 1988. Disponível em: <https://www.industrydocuments.ucsf.edu/tobacco/docs/#id=slny0078>

²¹ PHILIP MORRIS INTL; Philip Morris Research Lab; Schorp M. Scientific Data Summary “EHCSS-K3/K6” Cigarettes VERSION 1.0 20060400.

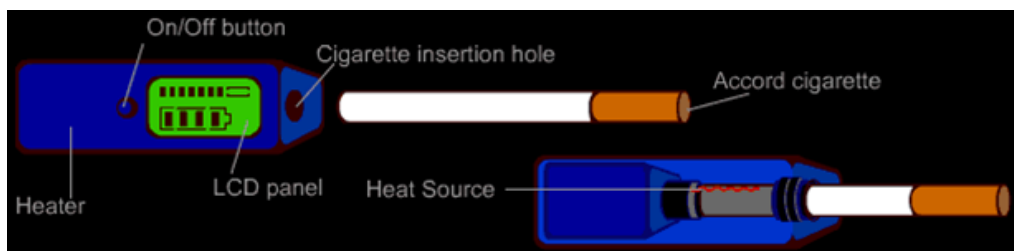


Figura 2. Diagrama esquemático do Accord. Disponível em https://www.pbs.org/wgbh/nova/cigarette/anat_text.html

Em 2006/2007 a PMI lançou o sucessor do Accord, o Heatbar. A preocupação com o avanço das políticas livres de fumo era evidente: a empresa alegava que o produto reduziria o fumo passivo em mais de 90%.²² O Heatbar, no entanto, teve vida curta, devido ao seu tamanho aumentado e ao fato de os fumantes não terem gostado do sabor.



Figura 3. Dispositivo Heatbar, de tamanho consideravelmente maior do que o seu antecessor. Disponível em <http://evidencebasedonly.blogspot.com/2007/12/phillip-morris-heatbar-is-not-cool.html?m=1>

7. Tipos de produtos de tabaco aquecido

Tipo 1 – dispositivos semelhantes ao cigarro convencional

Em produtos desse tipo, o calor é fornecido por uma ponta de carbono prensada que deve ser acesa como um cigarro convencional, ou seja, com um fósforo ou isqueiro padrão. Premier e Eclipse são exemplos desse tipo de PTA. O glicerol foi usado como agente gerador do aerossol, mesmo havendo

²² TOBACCO JOURNAL INTERNATIONAL. Australia:Anti-smoking body attacks smokeless cigarette device. 2007. Disponível em: <https://www.tobaccojournal.com/news/anti-smoking-body-attacks-smokeless-cigarette-device/>

menção nos documentos internos da empresa, depois tornados públicos via decisão judicial, do potencial risco de câncer de pulmão em camundongos.²³



Figura 4. Dispositivo com aquecimento por ponta de carbono. Disponível em:

https://www.pbs.org/wgbh/nova/cigarette/anat_text.html



Figura 5. Imagem dissecada do cigarro Premier. Disponível em:

<http://tobaccotrial.blogspot.com/2013/11/day-180-twilight-zone.html>

Um aspecto a ser considerado com relação à introdução do Premier nos EUA era o contexto das políticas de ambientes livres de fumo, que estavam ganhando impulso naquela época. A ideia do fabricante era eliminar a maior parte da fumaça ambiental de tabaco, além de apresentar o produto como sendo dirigido para fumantes preocupados com a saúde com uma alegação que seria repetida pelos seus sucessores: ser supostamente “mais limpo” (“cleaner”). O Premier foi disponibilizado em duas versões, *Regular* e *Menthol*.

²³ THE R. J. REYNOLDS TOBACCO COMPANY. Premier Chem. 1.22. A review of the toxicology of glycerol. To review the biological activity of selected smoke components from Premier prototypes. 1994. Disponível em:

<https://www.industrydocuments.ucsf.edu/tobacco/docs/#id=nkkb0079>



Figura 6. Propaganda do cigarro Premier, usando em destaque duas vezes o termo “cleaner” Disponível em: https://www.sourcewatch.org/index.php?title=File:Premier_cig_ad.jpg

O Eclipse, sucessor do Premier, surgiu após anos de desenvolvimento. Como no seu precursor, havia a preocupação de que o dispositivo produzisse menos fumaça, que também era gerada pelo glicerol²⁴. A haste do produto usava tabaco reconstituído. O produto foi disponibilizado em 4 versões *king-size*: *Regular*, *Milds*, *Menthol* e *Menthol Milds*.



Figura 7. O cigarro Eclipse. Disponível em: <https://www.nnph.org/programs-and-services/cchs/chronic-disease-prevention/be-tobacco-free/other-tobacco-products/htp.php>

As propagandas do Eclipse não faziam menção específica ao termo “cleaner” (*mais limpo*), mas procuravam passar essa mensagem de forma indireta, se preocupando com a aceitabilidade social do produto e deixando subentendido aos consumidores que o Eclipse supostamente seria mais seguro que os cigarros comburentes (como pode ser conferido abaixo, nas Figuras 8, 9 e 10).

²⁴ PAULY JL, STREEK RJ, CUMMINGS KM. US patents shed light on Eclipse and future cigarettes. *Tob Control*. 1995;4(3):261-265. doi:10.1136/tc.4.3.261

Uma explicação necessária para a sequência deste texto versa sobre o que é um Protocolo de Fumo Intensivo. Para medir o potencial máximo de entrega de uma substância, os pesquisadores utilizam protocolos padronizados que não necessariamente refletem o uso espontâneo do fumante, mas garantem que o produto seja testado sob condições de alta demanda. O indivíduo é instruído a realizar tragadas em intervalos fixos e rigorosos, além de exigir "tragadas grandes" (*large puffs*) e que o fumante inale o mais profundamente possível. O objetivo é garantir que o aerossol atinja a maior área de superfície alveolar para absorção sistêmica, minimizando perdas. O fumo deve continuar sistematicamente até que o cigarro se apague ou o dispositivo encerre o seu ciclo de funcionamento. Assim, o protocolo intensivo é uma ferramenta experimental para entender o teto de entrega de nicotina de um determinado dispositivo. Stapleton et al.,²⁵ usando um protocolo de fumo intensivo, obtiveram um aumento médio da nicotina no sangue de 23,7 e 17,8 ng/ml ao fumar um primeiro e um segundo Eclipse. Este autor demonstrou de forma elegante que, se o usuário desejar, ele consegue extrair doses de nicotina superiores às de um cigarro comum.

Ademais, em um ensaio clínico randomizado, usuários de cigarros convencionais que os substituíram por Eclipse apresentaram um aumento na concentração de monóxido de carbono (CO) no ar expirado.²⁶ Ou seja, o fumante expira no aparelho detector de CO, que reflete a concentração de CO nos pulmões. Portanto, o Eclipse produz maiores concentrações de CO do que os cigarros comburentes. Em outro estudo publicado em 2002, que comparava o Eclipse com um cigarro convencional ultralight, os autores identificaram que o Eclipse liberou 15% mais monóxido de carbono (7,5 mg) do que o cigarro convencional de baixo teor Merit Ultralight (6,5 mg), quando testados sob as condições padronizadas pelo método Comissão Federal de Comércio (FTC).²⁷ (fumaça obtida por um aparelho). Os autores discutem em seu artigo que outros estudos já disponíveis à época mostravam que os

²⁵ STAPLETON JA, RUSSELL MAH, SUTHERLAND G, FEYERABEND C. Nicotine availability from Eclipse tobacco-heating cigarettes. *Psychopharmacology (Berl)*. 1998;139(3):288-290. doi:10.1007/s002130050719

²⁶ FAGERSTRÖM KO, HUGHES JR, RASMUSSEN T, CALLAS PW. Randomised trial investigating effect of a novel nicotine delivery device (Eclipse) and a nicotine oral inhaler on smoking behaviour, nicotine and carbon monoxide exposure, and motivation to quit. *Tob Control*. 2000;9(3):327-333. doi:10.1136/tc.9.3.327

²⁷ SLADE J, CONNOLLY GN, LYMPERIS D. Eclipse: does it live up to its health claims? *Tob Control*. 2002;11 Suppl 2(Suppl 2):ii64-70. doi:10.1136/tc.11.suppl_2.ii64

consumidores humanos fumavam Eclipse em volumes e frequências de tragadas muito superiores aos utilizados no teste (aparelho) da FTC.

A British American Tobacco (BAT) adquiriu a R. J. Reynolds em 2017 e deu seguimento aos produtos de tabaco aquecido com ponta de carbono,²⁸ batizando o novo produto como Neocore. A Philip Morris International (PMI), por sua vez, também desenvolveu um produto com aquecimento por ponta de carbono, chamado de TEEPS.²⁹



Figuras 11 e 12. Embalagem do TEEPS, República Dominicana (2018). Disponível em:

https://www.iafan.eu/teeps4eipq-l_22722 e
https://www.iafan.eu/Revolutionary-New-cigarettes-called-TEEPS-disposable-and-comfortable-A_6465

Tipo 2 – dispositivos que usam uma fonte de calor externa para aerossolização da nicotina de mini-cigarros (“bastões” ou “sticks”) especialmente projetados para esses produtos

Esse é o projeto básico dos produtos iQOS (PMI), Glo (BAT) e Pulze, (Imperial Tobacco).³⁰

O iQOS foi lançado pela PMI em 2014.³¹ Para operar o dispositivo, o usuário insere um bastão de tabaco (*stick*) no suporte (*holder*) e liga o dispositivo por

²⁸ Public Health Law Center. Heated cigarettes: How States Can Avoid Getting Burned. Published 2018. <https://publichealthlawcenter.org/sites/default/files/resources/Heated-Cigarettes-2018.pdf>

²⁹ Philip Morris International. Sustainability Report Communication on Progress 2016 United Nations Global Compact.; 2016.
https://www.pmi.com/resources/docs/default-source/pmi-sustainability/pmi_sustainability_report_2016.pdf?sfvrsn=143382b5_2

³⁰ Imperial Tobacco e Imperial Brands são a mesma empresa.

³¹ TOBACCO CONTROL RESEARCH GROUP. University of Bath. Heated Tobacco Products: Philip Morris International, Tobacco Tactics. 2023.
<https://tobaccotactics.org/article/heated-tobacco-products-philip-morris-international/%0A>

meio de um interruptor. Os *sticks* do iQOS (HEETS) incluem uma variedade de sabores, tais como tabaco, mentol, chiclete e lima.³²

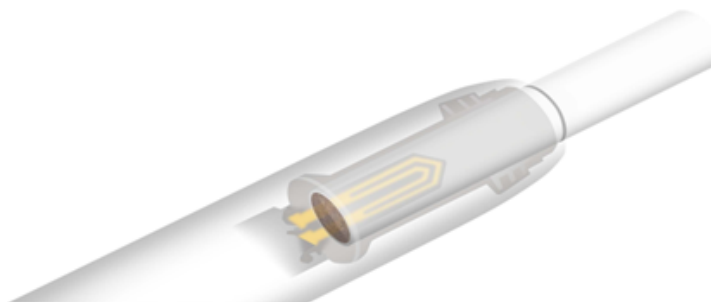


Figura 13. Esquema ilustrativo do sistema de aquecimento para os primeiros dispositivos iQOS. Disponível em: <https://en.wikipedia.org/wiki/Iqos#/media/File:Heets-blade.jpg>



Figura 14. iQOS em 2017. Disponível em: <https://www.theguardian.com/society/2018/mar/13/iqos-smokeless-cigarettes-not-as-harmless-as-claimed-study-says>

Já o Glo é o principal PTA (embora a empresa chame de THP, *Tobacco heating product*) da BAT. É um dispositivo alimentado por bateria que aquece os bastões de tabaco e foi lançado em 2016.³³

³² CHO YJ, THRASHER JF. Flavour capsule heat-sticks for heated tobacco products. *Tob Control*. 2019;28(e2):e158-e159. doi:10.1136/tobaccocontrol-2018-054472

³³ BRITISH AMERICAN TOBACCO. British American Tobacco website, Tobacco Heating Products. Disponível em: https://web.archive.org/web/20200206085143/https://www.bat.com/group/sites/UK__9D9KCY.nsf/vwPagesWebLive/DOAWUGNJ#



Figura 15. Glo, na época de seu lançamento (2016). Disponível em:

https://www.bat.com/group/sites/UK_CRHJSY.nsf/vwPagesWebLive/DOCS4JKT#

Em 2023, as empresas lançaram também bastões com nicotina adicionada e aditivos de sabores variados, alegando não conterem tabaco.^{34 35}



Figura 16. Sticks Veo para Glo: as atraentes embalagens coloridas permitem identificar cinco variantes de sabores. Disponível em: <https://www.presseportal.de/pm/12459/5602811>



Figura 17. Levia para IQOS ILUMA. Disponível em:

<https://smoke-free-canada.blogspot.com/2023/10/heads-up-peek-at-new-nicotine-products.html?m=1> e <https://tobaccoinsider.com/heated-tobacco-products/>

³⁴ TOBACCO CONTROL RESEARCH GROUP. University of Bath. Heated Tobacco Products. Tobacco Tactics, 2023. Disponível em: <https://tobaccotactics.org/article/heated-tobacco-products/>

³⁵ TOBACCOREPORTER.COM. PMI Launches Tobacco-Free Heat Stick. 2023. Disponível em: <https://tobaccoreporter.com/2023/10/02/pmi-launches-tobacco-free-heat-stick/>

A estratégia de lançar produtos sem tabaco,³⁶ de acordo com um CEO da PMI, é tentar driblar regulações referentes ao uso de sabores existentes em vários países e também protelar/evitar altas taxações (impostos).³⁷

Tipo 3 – dispositivos que utilizam uma câmara selada aquecida como um micro-forno

Esse tipo de aparelho requer que o usuário encha o “micro-forno” com folha de tabaco moída para aerossolização da nicotina. Uma bateria fornece energia para aquecer a câmara, que transfere o calor por meio de contato físico para qualquer material que o usuário tenha colocado dentro dela. A fumaça é, então, inalada pelo usuário por meio do bocal. É assim que os vaporizadores de ervas ou folhas secas de tabaco Pax 2 e Pax 3 funcionam.³⁸



Figuras 19 e 20. Pax 2, dispositivo que pode ser usado para tabaco, maconha e outras ervas botânicas secas. Disponível em: <https://www.digitaltrends.com/cool-tech/ploom-pax-2-review/>

Tipo 4 – aparelhos híbridos entre cigarros eletrônicos e tabaco aquecido

Esses dispositivos combinam características de dois tipos de produtos: cigarros eletrônicos e PTAs. Eles funcionam por meio do aquecimento de um líquido, que subsequentemente aquece pequenas quantidades de tabaco e então é inalado pelo usuário. Exemplos desses produtos são o iFuse (BAT), Ploom TECH

³⁶ Segundo o autor, a estratégia da PMI com o LEVIA visa especificamente evitar legislações em mercados (como na União Europeia) que proibiram sabores em produtos de tabaco aquecido. Ao remover o tabaco da composição do bastão, a empresa busca classificar o produto como não regulado e ir ganhando mercado e aceitação.

³⁷ TOBACCOREPORTER.COM. PMI Launches Tobacco-Free Heat Stick. 2023. Disponível em: <https://tobaccoreporter.com/2023/10/02/pmi-launches-tobacco-free-heat-stick/>

³⁸ RAMAMURTHI D, CHAU C, JACKLER RK. JUUL and other stealth vaporisers: hiding the habit from parents and teachers. Tob Control. 2019;28(6):610-616. doi:10.1136/tobaccocontrol-2018-054455

(Japan Tobacco International - JTI) e o lil hybrid (Korea Tobacco & Ginseng Corporation - KT&G).

A BAT lançou o iFUSE em 2015. O aparelho funciona pelo aquecimento de um líquido, que é então passado por uma cápsula de tabaco. O aerossol criado contém nicotina proveniente de duas origens: do tabaco das cápsulas e da solução líquida de nicotina aromatizada que é aquecida. O Ploom TECH (JTI), funciona de forma semelhante e foi lançado em 2016. O líquido do cartucho contém propilenoglicol, glicerina vegetal e aromatizantes³⁹.

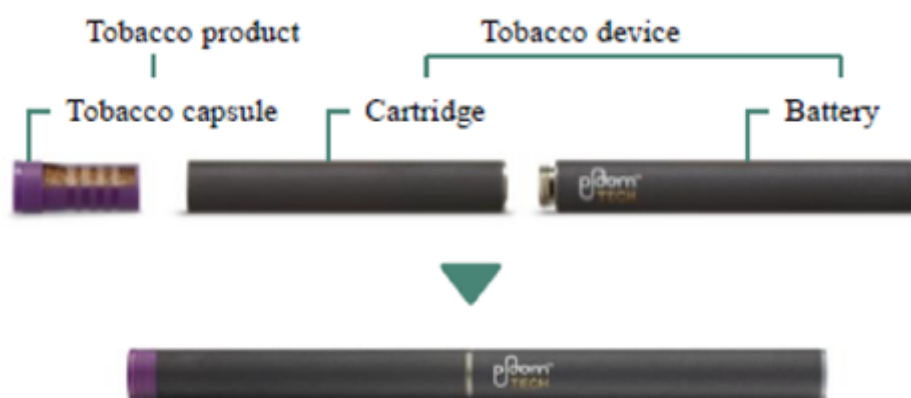


Figura 21. Ploom TECH, da JTI. Disponível em: https://www.jt.com/media/news/2018/pdf/20181002_E02.pdf

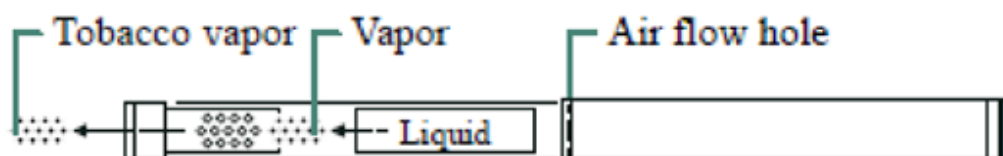


Figura 22. Diagrama esquemático do funcionamento do Ploom TECH. Disponível em https://www.jt.com/media/news/2018/pdf/20181002_E02.pdf

A KT&G, a maior empresa coreana de tabaco, fabrica o produto híbrido “lil hybrid”, disponibilizado desde 2017. A KT&G tem uma participação crescente no mercado global de PTAs. Em janeiro de 2020, ela anunciou uma parceria com a PMI que a possibilitou comercializar fora da Coréia diversas linhas de produtos de tabaco aquecido.⁴⁰

³⁹ JAPAN TOBACCO INC. Information on Ploom TECH. 2018. Disponível em: https://www.jt.com/media/news/2018/pdf/20181002_E02.pdf

⁴⁰ KT&G GLOBAL COLLABORATION. 2019 KT&G REPORT-Next Generation Product. 2020. Disponível em: https://en.ktng.com/down?nm=Product_Innovation.pdf&orgFnm=Product_Innovation.pdf



Figura 23. Dispositivo lil hybrid, da KT&G. O cartucho com líquido está na parte superior da imagem, e na parte de baixo os "sticks" de tabaco, chamados de Miix. A foto também permite identificar três sabores diferentes: Miix Presso (tabaco), Miix Mix (tabaco) e Miix Ice (mentol). Disponível em: <https://heatnotburn.co.uk/heat-not-burn-european-exclusive-review-the-lil-hybrid/>

8. Mercado de PTAs: modificação da tecnologia e expansão do portfólio

Em 2021, os PTAs representavam 3% do mercado global de produtos de tabaco. Considerando a participação estimada de cada empresa no mercado global de PTAs, a PMI detém 71,5% do mercado com a marca iQOS, seguida pela BAT, com 15,3%(Glo), e pela JTI, com 4,3%, (Ploom). A KT&G possui 2,9% do mercado (com os dispositivos lil).⁴¹ Em 2023, a PMI divulgou que o iQOS ultrapassou a marca líder de cigarros, Marlboro, em termos de receita líquida.⁴²

A PMI já lançou vários modelos do iQOS e vem expandindo seu portfólio.⁴³ Uma das mudanças introduzidas refere-se ao sistema de aquecimento, não

⁴¹ GIONGO MJD da S, CARVALHO A de M, Silva ALO da, CABRAL LM da S, CHANÇA RD. Impact of the use of heated tobacco products (HTP) on indoor air quality. *Physis Rev Saúde Coletiva*. 2023;33:e33SP103. doi:10.1590/s0103-7331202333sp103.en

⁴² PHILIP MORRIS INTERNATIONAL. O produto de tabaco aquecido iQOS da Philip Morris International substitui a Marlboro como sua marca líder. 2024. Disponível em: <https://www.pmi.com/nosso-progresso/philip-morris-international-s-aquecido-produto-de-tabaco-iqos-substitui-marlboro-como-sua-marca-lider>

⁴³ PHILIP MORRIS INTERNATIONAL. Philip Morris International's new smoke-free device iQOS Iluma Prime debuts in Japan airport duty free. 2021. Disponível em: <https://www.moodiedavittreport.com/philip-morris-internationals-new-smoke-free-device-iqos-iluma-prime-debuts-in-japan-airport-duty-free/?format=pdf>

mais por lâmina, mas a partir do interior do stick. O aquecimento por indução é um processo em que materiais condutores de eletricidade, como metais, são aquecidos por indução eletromagnética. A patente desse sistema foi obtida pela PMI em 2001.⁴⁴

A ampliação do portfólio também está ligada à tentativa de atingir públicos de diferentes estratos econômicos, por meio de produtos mais acessíveis ou populares.

A BAT também expandiu seu portfólio com um produto híbrido, o Glo Sens, lançado em agosto de 2019 na Coreia do Sul,⁴⁵ onde foi promovido por meio de cupons de descontos, venda de edições limitadas e um videoclipe dos rappers Loopy & Nafla no YouTube,⁴⁶ exibido na sua totalidade sem verificação de idade e com numerosas aparições da marca e do produto.



Figura 42. Glo Sens. Disponível em:

https://web.archive.org/web/20200206085143/https://www.bat.com/group/sites/UK_9D9KCY.nsf/vwPagesWebLive/DOAWUGNJ#

As empresas também lançaram cápsulas de sabor para PTAs, visando atrair e intensificar a experiência do usuário. A participação de mercado destes produtos na Coreia do Sul aumentou de 4,2% (2017) para 12,7% (2021), com a percepção entre os usuários de que os PTAs com cápsulas seriam menos

⁴⁴ PHILIP MORRIS INC. Inductive Heating Systems For Smoking Articles - European Patent Specification EP000703735B1. 2001. Disponível em: <https://patentimages.storage.googleapis.com/4a/07/ec/3919d0b5b0610a/EP0703735B1.pdf>

⁴⁵ YI J, KIM J, LEE S. British American Tobacco's 'Glo Sens' promotion with K-pop. *Tob Control*. 2021;30(5):594-596. doi:10.1136/tobaccocontrol-2020-055686

⁴⁶ Vídeo de promoção do Glo. Disponível em: https://www.youtube.com/watch?v=LwiGi3PHhk8&list=RDLwiGi3PHhk8&start_radio=1&t=0

prejudiciais do que cigarros comuns com cápsulas.⁴⁷ A quebra da cápsula de sabor altera drasticamente o perfil químico do aerossol, elevando, em muito, a emissão de substâncias químicas nocivas, como será discutido mais adiante.

A Japan Tobacco International (JTI), por sua vez, tem uma categoria de produtos que alega serem “Produtos de Risco Reduzido” (Reduced-Risk Products). Essa categoria é composta por diferentes segmentos, incluindo HTS (*heated tobacco sticks*), produtos infundidos (cápsulas de tabaco infundidas), “E-Vapor” (cigarros eletrônicos) e oral (*snus* e *nicotine pouches/bolsas de nicotina*). Desde 2017, a JTI comercializa *snus* na Noruega e na Suécia através da sua subsidiária Nordic Snus. A “bolsa de nicotina” da empresa chama-se Nordic Spirit.⁴⁸ Em 2021, foi anunciado que a empresa priorizaria a alocação de recursos para HTS, com os outros segmentos vistos como oportunidades exploratórias.

9. O tabaco nos PTAs

Um aspecto fundamental que deve ser compreendido ao analisarmos os PTAs é que a composição final do aerossol inalado pelo usuário depende do dispositivo utilizado, das configurações e dos ingredientes do stick de tabaco.

Os produtos iQOS e Glo contêm exclusivamente tabaco reconstituído.⁴⁹ O tabaco reconstituído é usado pelas indústrias principalmente para reduzir os custos de fabricação, reaproveitando resíduos (caules, pó, restos). Vamos entender melhor o que é o tabaco reconstituído (TR)?

Segundo Tuzzin et al,⁵⁰ após o beneficiamento das folhas, cerca de 4% tornam-se resíduo constituído basicamente de talos (nervuras centrais das folhas) e de poeira oriunda do processamento. Esses talos, que correspondem a aproximadamente 20% do peso total das folhas, apresentam maior teor de

⁴⁷ LIM D-H, Ahmadi Y, KIM Y-H, KIM K-H. The extent of harmful volatile organic compounds released when smoking after breaking the flavor capsules of heat-not-burn (HNB) cigarette products. *Environ Res.* 2023;216:114501. doi:10.1016/j.envres.2022.114501

⁴⁸ JAPAN TOBACCO INC. Reduced-Risk Products-RRP (Consumer expectations). Disponível em: <https://www.jti.com/sustainability/tobacco/rrp/index.html>

⁴⁹ O tabaco reconstituído é utilizado principalmente para reduzir os custos de fabricação, reutilizando resíduos (caules, pó, restos) em folhas uniformes. Para mais informações, acessar: <https://www.swmintl.com/newsroom/unlocking-the-strategic-potential-of-reconstituted-tobacco/#:~:text=With%20increasing%20volatility%20in%20tobacco,recon%20degrades%20less%20during%20production.>

⁵⁰ TUZZIN G, GODINHO M, DETTMER A, ZATTERA AJ. Análise estatística da polpação de talos de tabaco por explosão a vapor. *O Pap.* 2015;76(9):61-70.

celulose que a lâmina - até 23% em massa - impossibilitando o uso direto na confecção de cigarros, já que a celulose gera gosto desagradável durante a queima. Uma alternativa para uso destes resíduos tem sido a produção de tabaco reconstituído, onde os talos são laminados formando uma estrutura semelhante a uma folha de papel, que pode receber adição de flavorizantes e umectantes para permitir seu consumo.

Os umectantes, por exemplo, são substâncias higroscópicas que retêm a umidade (água).⁵¹ O propilenoglicol (1,2-propanodiol ou PG) e/ou a glicerina vegetal (ou glicerol ou VG) são os umectantes usados no iQOS e também nos líquidos de cigarros eletrônicos.^{52 53} Umectantes também são adicionados ao tabaco para facilitar a formação do aerossol ("atomização") que serve como veículo para fornecer a nicotina que será absorvida pelos pulmões.

Os bastões do produto iQOS (*HeatSticks*) contêm os umectantes glicerina vegetal - também chamado de glicerol - (VG, 52,3 mg/bastão) e propilenoglicol (PG, 2,04-2,57 mg/ bastão). Essa quantidade é maior nos bastões ou *HeatSticks* do que em cigarros convencionais.⁵⁴

Um estudo⁵⁵ avaliou os efeitos da proporção de glicerina vegetal e propilenoglicol nas características da fumaça liberada por PTAs, mostrando que a liberação térmica do tabaco e dos seus umectantes inclui três estágios:

- Estágio 1: evaporação da água do tabaco;
- Estágio 2: liberação dos umectantes ("agente atomizadores" em alguns textos); esse é o maior pico de perda de peso das amostras de tabaco;
- Estágio 3: decomposição térmica do tabaco a cerca de 330°C.

O estudo foi feito usando termogravimetria (TG), procedimento em que é medido quanto "peso" a amostra perde à medida que a temperatura sobe

⁵¹ STEFANIAK AB, RANPARA AC, VIRJI MA, LBOUF RF. Influence of E-Liquid Humectants, Nicotine, and Flavorings on Aerosol Particle Size Distribution and Implications for Modeling Respiratory Deposition. *Front Public Heal.* 2022;10(March):1-13. doi:10.3389/fpubh.2022.782068

⁵² STEFANIAK AB, RANPARA AC, Virji MA, LeBouf RF. Op cit

⁵³ ZUCK KC for TP-USF and DA. Evidence Related To the Health Risk of Iqos Use. 2018. Disponível em: <https://www.fda.gov/media/110744/download>

⁵⁴ ZUCK KC for TP-USF and DA. Op cit

⁵⁵ TONG Y, XIONG Y, YAN Q, SONG G, XI L, WEI P. Effects of Glycerol and Propylene Glycol on Smoke Release of Heat-not-burn Tobacco Products. *J Phys Conf Ser.* 2021. doi:10.1088/1742-6596/1802/2/022025

gradualmente. Como demonstrado no estudo, durante o fumo a temperatura de liberação dos agentes atomizadores (VG e PG) deve ser compatível com a temperatura de decomposição térmica do tabaco (acima de 300°C) para maximizar a capacidade de “atomização” e transporte dos agentes atomizadores.

O estudo também elucidou o porquê há uma maior proporção de VG em relação ao PG no iQOS. A TG das amostras de tabaco com os agentes atomizadores glicerol e propilenoglicol em diferentes proporções mostrou que, à medida que a proporção de glicerol no agente atomizador aumenta, a massa residual na TG diminui. Quando a proporção de glicerol entre os VG e PG é maior que 90% em peso, a massa de resíduos diminui em cerca de 3% em peso, em comparação com a da amostra que usa propilenoglicol puro como VG e PG. Esses resultados mostraram, portanto, que o glicerol pode promover a decomposição térmica do tabaco e a liberação de fumaça melhor do que o propilenoglicol. Em outras palavras, o estudo de Tong prova que o glicerol é um agente ativo que facilita a transformação do tabaco sólido em aerossol. O fato de a massa residual diminuir é a prova física de que o glicerol (VG) conseguiu converter mais material sólido em fumaça inalável. A razão VG/PG no iQOS é de 95%.

10. Níveis séricos ou sanguíneos de nicotina atingidos com o uso de PTAs

Considerando que o PTA mais estudado é o iQOS, a discussão desta seção será restrita ao conteúdo de nicotina desse dispositivo.

Um estudo preliminar em animais, apresentado nas Sessões Científicas do Congresso da American Heart Association em 2017⁵⁶ e depois publicado integralmente por Nabavizadeh et al.,⁵⁷ trouxe uma informação necessária, porém preocupante: por meio de um cone nasal, os pesquisadores expuseram ratos ao aerossol do iQOS, à fumaça principal do cigarro Marlboro e ao ar limpo (como controle) dez vezes ao longo de cinco minutos, a fim de ter uma aproximação da forma como é feito o consumo de um único HeatStick. Os níveis séricos de nicotina imediatamente após a exposição ao cigarro

⁵⁶ NABAVIZADEH P, LIU J, IBRAHIM S, SPRINGER ML. Impairment of endothelial function by inhalation of heat-not-burn tobacco aerosol. *Circulation*. 2017;136:1. Disponível em: https://www.ahajournals.org/doi/10.1161/circ.136.suppl_1.16035

⁵⁷ NABAVIZADEH P, LIU J, HAVEL CM, et al. Vascular endothelial function is impaired by aerosol from a single iQOS HeatStick to the same extent as by cigarette smoke. *Tob Control*. 2018;27(Suppl 1):s13-s19. doi:10.1136/tobaccocontrol-2018-054325

Marlboro atingiram valores típicos que ocorrem quando uma pessoa fuma um cigarro, 15 ng/ml, validando o sistema de exposição. Então, os níveis séricos de nicotina imediatamente após a exposição ao aerossol do iQOS foram mais de 4,5 vezes maiores do que com o cigarro comburentes: 70,3 ng/ml.

A informação acima é crítica devido ao grande número de estudos que minimizam a dose de nicotina disponibilizada pelos PTAs, sendo que muitos deles têm ligação com a própria indústria. Com frequência, artigos na literatura registram erroneamente que “os níveis de nicotina contidos no aerossol liberado pelos PTAs (versões regular e mentol) foram 70-80% dos registrados com cigarros comburentes.”^{58,59,60,61} Até o artigo de Auer⁶² repete esse equívoco, mas deve-se considerar que o mesmo foi publicado em julho de 2017, um ano antes, portanto, da disponibilidade do abstract de Nabavizadeh (junho de 2018).

11. Marketing dos principais produtos e falsas alegações

Desde o início dos anos 1950, quando o cigarro foi associado ao câncer de pulmão, a manutenção da aceitabilidade social de produtos de tabaco foi sempre buscada pela indústria do tabaco. No entanto, como as políticas de ambientes livres de fumo e restrição à publicidade de cigarros, entre outras, resultaram na desnormalização do tabagismo, a indústria procurou minimizar a percepção dos efeitos nocivos de seus novos produtos eletrônicos - alegando, por exemplo, que eles supostamente poderiam ser consumidos em ambientes fechados e que seriam apenas vapor de água. A indústria do tabaco também

⁵⁸ Estas próximas quatro notas se referem a estudos muito citados, mas cujos dados apresentam vieses: JACCARD G, TAFIN Djoko D, MOENNIKES O, JEANNET C, KONDYLISS A, BELUSHKIN M. Comparative assessment of HPHC yields in the Tobacco Heating System THS2.2 and commercial cigarettes. *Regul Toxicol Pharmacol.* 2017;90:1-8. doi:10.1016/j.yrtph.2017.08.006

⁵⁹ LI X, LUO Y, JIANG X, et al. Chemical Analysis and Simulated Pyrolysis of Tobacco Heating System 2.2 Compared to Conventional Cigarettes. *Nicotine Tob Res.* 2019;21(1):111-118. doi:10.1093/ntr/nty005

⁶⁰ MALLOCK N, BÖSS L, BURK R, et al. Levels of selected analytes in the emissions of “heat not burn” tobacco products that are relevant to assess human health risks. *Arch Toxicol.* 2018;92(6):2145-2149. doi:10.1007/s00204-018-2215-y

⁶¹ Brossard P, Weitkunat R, Poux V, et al. Nicotine pharmacokinetic profiles of the Tobacco Heating System 2.2, cigarettes and nicotine gum in Japanese smokers. *Regul Toxicol Pharmacol.* 2017;89:193-199. doi:10.1016/j.yrtph.2017.07.032

⁶² AUER R, CONCHA-LOZANO N, JACOT-SADOWSKI I, CORNUZ J, Berthet A. Heat-not-burn tobacco cigarettes: Smoke by any other name. *JAMA Intern Med.* 2017;177(7):1050-1052. doi:10.1001/jamainternmed.2017.1419

passou a usar um termo que confunde não fumantes, fumantes de cigarros comburentes e usuários: PTAs seriam alternativas "smoke-free" (sem fumaça), o que não se revelou verdadeiro⁶³.

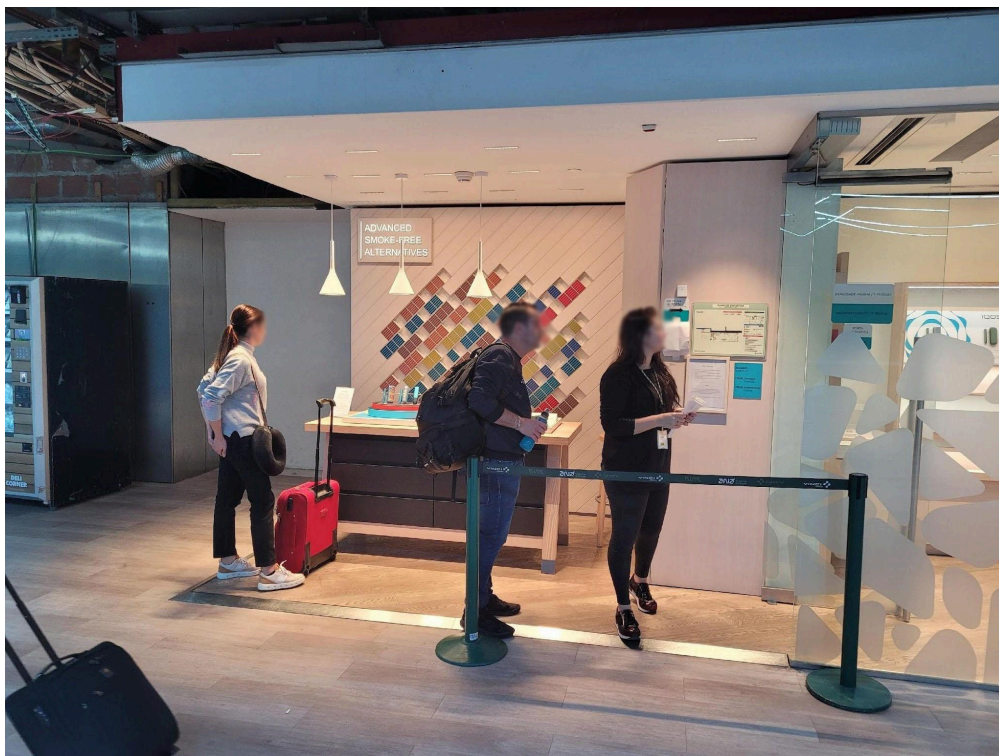


Figura 44. Entrada do "smoke-free lounge" no aeroporto de Lisboa. Na parede ao fundo, à esquerda, é possível ler "advanced smoke-free alternatives". Foto do autor (2023).



Figura 45. Detalhe de parte do fumódromo onde o iQOS é consumido no aeroporto de Lisboa. Foto do autor (2023).

⁶³ CAMPAIGN FOR TOBACCO FREE KIDS: Heated tobacco products: definitions and global markets, 2023, Op cit

Campanha com anime

Uma campanha produzida pelo Tobacco Institute of Japan, liderada pela então presidente da Phillip Morris Japan na época de seu lançamento, utiliza um famoso anime que estreou em 2022, *Bocchi the Rock!*. Bocchi, a personagem principal, toca guitarra e sempre sonhou em ter amigos e uma banda (figuras 46, 47a e 47b). As adolescentes do sexo feminino são alvo das mesmas estratégias que as empresas de tabaco utilizam há décadas: o consumo de cigarros de tabaco aquecido é associado à independência, elegância, feminilidade, sofisticação, poder e pertencimento a um grupo.



Figura 46 Ryou Yamada (personagem de Bocchi the Rock!); Ryō Yamada era uma das principais tags para esta obra publicada em 9 de junho de 2024. Disponível em: <https://www.pixiv.net/en/artworks/119484441>



Figura 47a. Peça publicitária promovendo uso de tabaco aquecido entre adolescentes japoneses. A lei japonesa proíbe que menores de 20 anos fumem, então na parte inferior há os dizeres "Se você não tem 20 anos, fumar é proibido!", como mostra o símbolo dentro da palavra NO (não), no canto inferior direito.

Disponível em

https://www.reddit.com/r/BocchiTheRock/comments/14v0pph/the_bocchi_the_rock_cigarette_vending_machine/



Figura 47b. Máquina de venda automática de cigarros no Japão com as imagens das personagens de Bocchi the Rock em sua parte superior. Observar na parte superior direita os mesmos dizeres mostrados na figura 47a "Se você não tem 20 anos, fumar é proibido!"⁶⁴. Imagem disponível em

https://www.reddit.com/r/BocchiTheRock/comments/14v0pph/the_bocchi_the_rock_cigarette_vending_machine/

⁶⁴ As figuras 47a e 47b trazem exemplos de advertência reconhecidos por especialistas em controle do tabagismo como não tendo efeito para o público-alvo.

Alegações x Evidências

A falsa alegação que não haveria combustão nos PTAs foi incluída em artigos científicos da literatura médica. Há, inclusive, um artigo recente, colocando como referência a própria indústria do tabaco (PM Science).⁶⁵ ⁶⁶ Como discutido anteriormente, existem evidências inequívocas mostrando que existe combustão nos PTAs.⁶⁷ ⁶⁸

Além disso, o produto é apresentado como acessório de moda, parte de um estilo de vida glamuroso, independente, moderno e tecnológico. Uma busca rápida em redes sociais como o Instagram e o TikTok (por exemplo, com a hashtag #iqosteam) traz muitos exemplos dessas estratégias de marketing.



Figura 48. Propaganda em redes sociais com as frases “escolha seu estilo” e “5 cores únicas”. Disponível em: <https://www.instagram.com/explore/tags/iqosteam/?hl=en>

⁶⁵ PMI Science é a divisão científica da Philip Morris International (PMI) dedicada a desenvolver e avaliar produtos sem fumo, visando substituir os cigarros convencionais por alternativas.

⁶⁶ POPP W, REESE L, SCOTTI E. Heated Tobacco Products and Chronic Obstructive Pulmonary Disease: A Narrative Review of Peer-Reviewed Publications. Eur Med J. Published online March 16, 2023:59-68. doi:10.33590/emj/10309781

⁶⁷ INSTITUTE OF ENVIRONMENTAL MEDICINE; Karolinska Institutet. Op cit

⁶⁸ AUER R, CONCHA-LOZANO N, JACOT-SADOWSKI I, CORNUZ J, Berthet A. Op cit

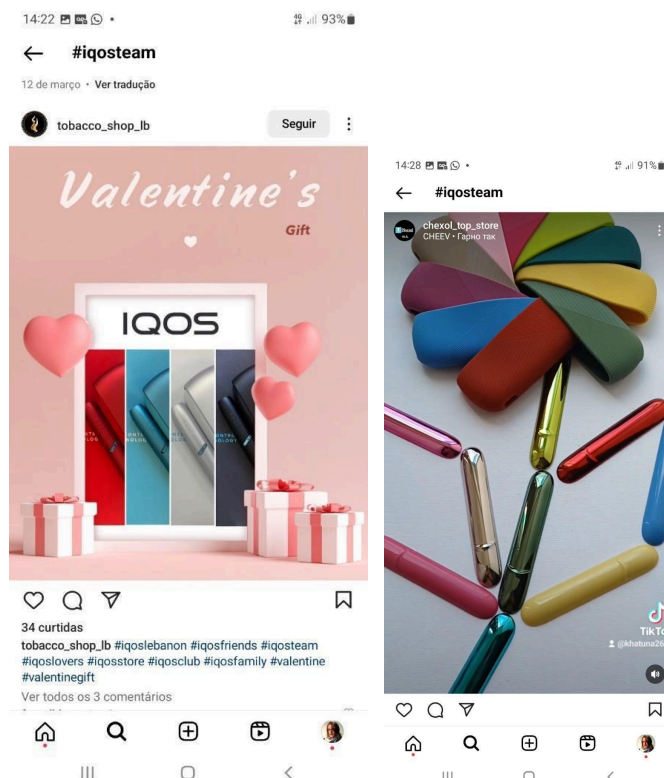


Figura 49. Propaganda com o uso da hashtag #iqosteam. Disponível em:

<https://www.instagram.com/explore/tags/iqosteam/?hl=en>

Alegação de redução de danos

A indústria do tabaco alega que haveria uma redução de 90 a 95% nas substâncias nocivas e potencialmente nocivas e na toxicidade dos PTAs em relação aos cigarros comburentes⁶⁹, e esse argumento foi usado em campanhas dirigidas a consumidores e potenciais consumidores. Um dos muitos exemplos está documentado em um anúncio da iQOS em um artigo da revista Tobacco Control⁷⁰ na parte superior de uma prateleira em uma loja de conveniência na Coreia do Sul, há a frase "o iQOS reduz as substâncias nocivas em aproximadamente 90%, em média, em comparação com os cigarros convencionais que são vendidos no mercado coreano".

⁶⁹ GILCHRIST M. Heat-not-Burn Products: Scientific Assessment of Risk Reduction. Tobacco Merchants Association 2015 Annual Meeting. 2015. Disponível em: http://tobacco.cleartheair.org.hk/wp-content/uploads/2017/02/tma_heat_not_burn_scientific_risk_assessment_final_presented_version.pdf

⁷⁰ KIM J, YU H, LEE S, PAEK Y-J. Awareness, experience and prevalence of heated tobacco product, iQOS, among young Korean adults. Tob Control. 2018;27(Suppl 1):s74-s77. doi:10.1136/tobaccocontrol-2018-054390

É importante distinguir o conceito de risco modificado e risco reduzido. PTAs e cigarros eletrônicos são produtos diferentes dos cigarros comburentes, têm composição e funcionamento diferentes, portanto podem ter riscos modificados, mas não necessariamente reduzidos. Nem sempre é claro ao consumidor esta distinção.

Isto porque mesmo havendo redução de exposição à substâncias, algumas delas podem ter impacto na saúde ainda que em concentrações mais baixas. E algumas não deveriam ser consumidas por humanos em nenhuma hipótese, independentemente de sua concentração.

Para introduzir o iQOS no mercado dos EUA, a PMI submeteu um pedido de registro como produto de tabaco de risco modificado (*modified risk tobacco product application* - MRTPA). No sumário executivo da MRTPA do iQOS ao FDA, a própria PMI reconhece que "*não foi demonstrado que a mudança para o sistema iQOS reduza o risco de desenvolver doenças relacionadas ao tabaco em comparação com o fumo de cigarros [convencionais]*".⁷¹

Stanton Glantz é um proeminente pesquisador do controle de tabaco que se aposentou da Universidade da Califórnia em São Francisco (UCSF) em setembro de 2020, após 45 anos de trabalhos e pesquisas. Ele assina como autor sênior uma análise de dados provenientes da própria PMI, apresentados no pedido de MRTPA do iQOS ao FDA, concluiu que "*os consumidores adultos nos EUA percebem as alegações de exposição reduzida às substâncias como alegações de risco reduzido*".⁷²

Todos estes fatores devem ser analisados com cautela pelas Agências que regulam PTAs, bem como o risco de danos em nível populacional se tais produtos forem consumidos por um grande número de pessoas que nunca teriam fumado cigarros convencionais.^{73 74}

⁷¹ PHILIP MORRIS PRODUCTS S.A and PMI RESEARCH & DEVELOPMENT. MRTPA Section 2.7 Executive Summary. undated, 2024. Disponível em: <https://www.fda.gov/media/105437/download>

⁷² POPOVA L, LEMPERS LK, GLANTZ SA. Light and mild redux: heated tobacco products' reduced exposure claims are likely to be misunderstood as reduced risk claims. *Tob Control*. 2018;27(Suppl 1):s87-s95. doi:10.1136/tobaccocontrol-2018-054324

⁷³ RAVARA S, CORRÊA PC, CALHEIROS J, PISINGER C. The public health impact of e-cigarette use: Revisiting Geoffrey Rose's prevention strategies. *Pulmonology*. 2023;29(6):452-454. doi:10.1016/j.pulmoe.2023.04.008

⁷⁴ GILMORE AB, BRAZNELL S. US regulator adds to confusion around heated tobacco products. *BMJ*. 2020; m3528. doi:10.1136/bmj.m3528

Um estudo longitudinal no Japão acrescenta mais um aspecto importante a essa discussão: os PTAs não ajudam os fumantes a parar de fumar nem evitam recaídas, pelo contrário: o uso de PTAs foi significativamente associado a uma menor probabilidade de cessação ≥ 1 mês entre pessoas que relataram ter usado estratégias de parar de fumar baseadas em evidências, em uma razão de prevalência ajustada (APR) =0,61.⁷⁵ Ou seja, diferente do que o propalado pelo marketing de "redução de danos", os PTAs não auxiliam o fumante a abandonar a adicção, nem previnem recaídas. Na prática, eles constituem uma barreira à cessação: os dados mostraram que o uso de PTAs está associado a uma chance 39% menor de o indivíduo conseguir parar de fumar por um período igual ou superior a um mês.

Tanto cigarros eletrônicos quanto PTAs não são tratamento para cessação do tabagismo.⁷⁶ O uso de DEFs (incluindo os PTAs) causa doenças, replica características comportamentais e sociais do tabagismo, perpetua a dependência da nicotina e renormaliza o consumo - além de promover danos adicionais com o uso de PTAs por pessoas que nunca haviam fumado cigarros comburentes.⁷⁷ Apenas trocar o cigarro convencional por um produto de tabaco aquecido "novo" ou cigarro eletrônico não caracteriza interrupção da dependência à nicotina. Caracteriza sua continuação, desta feita com outro produto, seja isolado, seja uma combinação de vários produtos.

Na Austrália, o *Poisons Standard* é o sistema nacional de classificação que define como medicamentos e produtos químicos (incluindo venenos) devem ser controlados e disponibilizados ao público. Em 2020, foi feita uma petição e a proposta de alteração na legislação de substâncias controladas: a petição em questão solicitava uma emenda (alteração) na classificação "atual" da nicotina, especificamente no contexto de seu uso em produtos de tabaco aquecido (PTAs). O delegado da Secretaria de Saúde do órgão regulador australiano (Therapeutic Goods Administration, TGA), após considerar as recomendações dos comitês técnicos e as submissões públicas, registrou, em suas decisões provisória e definitiva sobre a nicotina em PTAs, que:

⁷⁵ ODANI S, TSUNO K, AGAKU IT, TABUCHI T. Heated tobacco products do not help smokers quit or prevent relapse: A longitudinal study in Japan. *Tob Control*. 2023;0:1-9. doi:10.1136/tc-2022-057613

⁷⁶ CORRÊA PC. No controversy: e-cigarettes are not a treatment for tobacco/nicotine cessation. *J Bras Pneumol*. 2022;48(5):e20220283. doi:10.36416/1806-3756/e20220283

⁷⁷ DAUTZENBERG B, DAUTZENBERG M-D. Le tabac chauffé : revue systématique de la littérature. *Rev Mal Respir*. 2019;36(1):82-103. doi:10.1016/j.rmr.2018.10.010

*"I reiterate my finding from the interim decision that I am not satisfied that there is a net public health benefit from wider availability of nicotine in the form of HTPs. I do not consider that HTPs would make a significant contribution to population harm reduction if I agreed to amend the Poisons Standard as proposed in the application."*⁷⁸ ⁷⁹ ("Reitero minha conclusão da decisão provisória de que não estou convencido de que haja um benefício para a saúde pública decorrente da maior disponibilidade de nicotina na forma de PTAs. Não considero que os PTAs contribuiriam significativamente para a redução de danos à população se eu concordasse em alterar a lei sobre venenos conforme proposto na petição").

12. Detalhando mais aspectos da composição química dos PTAs e conectando com as questões/riscos à saúde

Embora parte das questões tenha sido coberta em partes anteriores deste texto, cabe sistematizar aqui, para o leitor interessado, aspectos mais aprofundados referentes à parte química e ao aerossol produzido pelos PTAs

Glicerol (VG) e propilenoglicol (PG)

A FDA classificou o VG e o PG como "geralmente reconhecidos como seguros" ("*Generally Recognized As Safe*", GRAS) para consumo oral,⁸⁰ ⁸¹ porém os efeitos da inalação repetida de PG e VG em aerossol, como ocorre no uso dos dispositivos eletrônicos para fumar, ainda não foram plenamente

⁷⁸ AUSTRALIAN THERAPEUTIC GOODS ADMINISTRATION. 3.2. Interim decision in relation to nicotine (heated tobacco products). 2020. Disponível em: <https://www.tga.gov.au/resources/publication/scheduling-decisions-interim/notice-interim-decisions-proposed-amendments-poisons-standard-acmsaccsjoint-acms-accs-meetings-march-2020/32-nicotine-heated-tobacco-products>

⁷⁹ AUSTRALIAN THERAPEUTIC GOODS ADMINISTRATION. Final decision in relation to nicotine (heated tobacco products). 2020. Disponível em: <https://www.tga.gov.au/resources/publication/scheduling-decisions-final/public-notice-final-decisions-acms29-accs27-joint-acms-accs24-march-2020/332-nicotine-heated-tobacco-products>

⁸⁰ U.S. FOOD AND DRUG ADMINISTRATION. CFR: Code of Federal Regulation Title 21, Volume 3, Sec. 182.1320 Glycerin. <https://www.accessdata.fda.gov/scripts/cdrh/cfdocs/cfcfr/CFRSearch.cfm?fr=182.1320>

⁸¹ U.S. FOOD AND DRUG ADMINISTRATION. CFR: Code of Federal Regulation Title 21, Volume 3, Sec. 184.1666 Propylene glycol. <https://www.accessdata.fda.gov/scripts/cdrh/cfdocs/cfcfr/cfrsearch.cfm?fr=184.1666>

estudados, ainda mais a longo prazo, já que o advento dos PTAs e cigarros eletrônicos é um fenômeno recente.

Ademais, um estudo⁸² avaliou os efeitos da névoa feita à base de PG sobre os sintomas respiratórios e a função pulmonar e constatou que os trabalhadores do setor de entretenimento expostos ao aerossol de PG em um turno de 4 horas apresentaram aumento significativo de tosse aguda e sensação de garganta seca. Os valores do volume expiratório forçado de um segundo (VEF1) e da capacidade vital forçada (CVF) foram significativamente menores nesses trabalhadores do setor de entretenimento em comparação com um grupo de controle não pertencente ao setor. No grupo de trabalhadores do setor de entretenimento, os indivíduos que trabalhavam com frequência a menos de 10 pés da fonte de névoa de PG tinham a função pulmonar significativamente mais baixa do que os indivíduos que trabalhavam a maior distância. Além disso, sibilância crônica relacionada ao trabalho e aperto no peito foram significativamente associados ao aumento da exposição cumulativa à névoa de PG nos 2 anos anteriores. Assim, a exposição crônica, com inalação do PG a partir do ambiente, causa sintomas respiratórios crônicos e diminuição da função pulmonar - e há de se considerar que os usuários de PTAs estão inalando o produto diretamente do dispositivo para os seus pulmões.

A *International Agency for Research on Cancer* (IARC) classifica agentes em quatro grupos com base no nível de evidência de carcinogenicidade em humanos: Grupo 1 (carcinogênico), 2A (provavelmente carcinogênico), 2B (possivelmente carcinogênico) e 3 (não classificável). Outro estudo⁸³ fez a quantificação de compostos carbonílicos voláteis tóxicos originados pela pirólise de propilenoglicol e glicerina vegetal (glicerol ou VG) sob temperaturas precisamente controladas na ausência de nicotina e aditivos de sabor. Quantidades significativas de formaldeído (cancerígeno classe 1 da IARC) e acetaldeído foram geradas em temperaturas ≥ 215 °C, tanto para o PG quanto para o VG, e o aquecimento do VG a temperaturas superiores a 270 °C resultou na formação de dacroleína. Como mencionado em uma seção anterior, a razão VG/PG no iQOS é de 95%, e o VG produz muito mais

⁸² VARUGHESE S, TESCHKE K, BRAUER M, CHOW Y, VAN NETTEN C, KENNEDY SM. Effects of theatrical smokes and fogs on respiratory health in the entertainment industry. *Am J Ind Med*. 2005;47(5):411-418. doi:10.1002/ajim.20151

⁸³ WANG P, CHEN W, Liao J, et al. A Device-Independent Evaluation of Carbonyl Emissions from Heated Electronic Cigarette Solvents. Jeyaseelan S, ed. *PLoS One*. 2017;12(1):e0169811. doi:10.1371/journal.pone.0169811

formaldeído do que o PG. A exposição a essas carbonilas reativas (formaldeído, acetaldeído e acroleína) está relacionada com patogênese (causa processo inflamatório, levando ao aumento de eosinófilos, produção de colágeno e remodelamento das vias aéreas, além de alterações da funcionalidade mitocondrial, indução de estresse oxidativo e limitação do fluxo aéreo)⁸⁴ e exacerbação da asma.⁸⁵

Os usuários de tabaco aquecido "fumam" seus *sticks* de tabaco de forma diferente do que o cigarro convencional. Existe um aumento na intensidade das tragadas após a mudança para PTA. Um estudo⁸⁶ descobriu que os usuários de tabaco aquecido podem ser forçados a fumar mais rapidamente, já que o dispositivo desliga após alguns minutos de uso. Isso pode levar a um aumento na inalação de carbonilas e nicotina, trazendo riscos à saúde respiratória e induzindo um alto nível de dependência à nicotina. O mesmo estudo revelou que ocorre a liberação de formaldeído cianidrina a 90 graus Celsius, bem abaixo da temperatura máxima atingida durante o uso normal⁸⁷ - o que é muito preocupante, pois o formaldeído cianidrina é altamente tóxico em concentrações muito baixas.

Segundo uma publicação da PMI, o *stick* de tabaco do iQOS contém "dois filtros exclusivos e independentes: (i) um filtro de filme de polímero para resfriar o aerossol e (ii) um filtro de bocal de acetato de celulose de baixa densidade para imitar os aspectos sensoriais de um cigarro".⁸⁸ Além disso, um tubo oco de acetato separa o plugue de tabaco e o filtro de filme de polímero, que é um filtro de ácido polilático (*polylactic-acid filter*, PLA). Davis et al.⁸⁹ fizeram um estudo para determinar a extensão da carbonização do plug de tabaco e do derretimento do filtro de filme de polímero (PLA) do iQOS. Marcadores típicos de pirólise e degradação termogênica dos cigarros de tabaco são

⁸⁴ LEE A, LEE SY, LEE K-S. The Use of Heated Tobacco Products is Associated with Asthma, Allergic Rhinitis, and Atopic Dermatitis in Korean Adolescents. *Sci Rep.* 2019;9(1):17699. doi:10.1038/s41598-019-54102-4

⁸⁵ CLAPP PW, JASPERS I. Electronic Cigarettes: Their Constituents and Potential Links to Asthma. *Curr Allergy Asthma Rep.* 2017;17(11). doi:10.1007/s11882-017-0747-5

⁸⁶ DAVIS B, WILLIAMS M, TALBOT P. iQOS: Evidence of pyrolysis and release of a toxicant from plastic. *Tob Control.* 2019;28(1):34-41. doi:10.1136/tobaccocontrol-2017-054104

⁸⁷ Cada produto tem uma temperatura em que o tabaco é aquecido, e antes de chegar a esta temperatura substâncias tóxicas são liberadas.

⁸⁸ SMITH MR, CLARK B, LÜDICKE F, et al. Evaluation of the Tobacco Heating System 2.2. Part 1: Description of the system and the scientific assessment program. *Regul Toxicol Pharmacol.* 2016;81:S17-S26. doi:10.1016/j.yrtph.2016.07.006

⁸⁹ DAVIS B, WILLIAMS M, TALBOT P. Op cit

acetaldeído (grupo 2B da IARC, ou seja, possivelmente carcinogênico para humanos) e benzo[a]pireno (grupo 1). Davis et al. acharam esses produtos, carbonização do plugue de tabaco (proveniente da pirólise) e derretimento do filtro de filme de polímero, o que indica que pirólise ocorre no iQOS. Os autores também verificaram os depósitos de um líquido marrom (alcatrão) no suporte (holder) e um resíduo preto no aquecedor (lâmina), este último atribuído à carbonização, após o uso de vários sticks.

Uguna e Snape⁹⁰ alertam que as concentrações de Hidrocarbonetos Aromáticos Policíclicos (PAH) no aerossol do iQOS aumentarão com o reaquecimento contínuo do alcatrão e do carvão depositados na temperatura operacional que o dispositivo iQOS funciona, pois sabe-se que existem estruturas aromáticas policíclicas nos sólidos residuais do tabaco e dos componentes do tabaco em temperaturas tão baixas quanto 300°C. Os PAHs são produtos da pirólise de alta temperatura de tabaco e biomassa forma-se apenas em quantidades apreciáveis acima de 500°C, muito mais alta do que a "temperatura máxima de 320-350°C", que foi a temperatura relatada pelo fabricante do iQOS. As temperaturas do iQOS estão em xeque também por causa da formação de outras substâncias, como certos fenóis e levoglucosan (1,6-anidro-β-glucopiranosose), que são marcadores de pirólise e combustão de biomassa também foram detectados nas emissões de iQOS. Os autores nos lembram, ainda, que os fenóis podem aumentar a carcinogenicidade dos PAHs.

13. Mainstream smoke e aerossol passivo (secondhand aerossol ou SHA): compreendendo melhor a química dos PTAs

A fumaça principal ou *mainstream smoke* é a fumaça do tabaco inalada diretamente pelo fumante e posteriormente exalada. Como mencionado anteriormente, a composição do aerossol gerado por PTAs depende do dispositivo, de suas configurações e dos ingredientes e aditivos do stick de tabaco. Uguna e Snape⁹¹ salientam que

"em base de tabaco, os teores de alcatrão e nicotina do iQOS são cerca de duas vezes maiores quando comparado ao

⁹⁰ UGUNA CN, SNAPE CE. Should iQOS Emissions Be Considered as Smoke and Harmful to Health? A Review of the Chemical Evidence. ACS Omega. 2022;7(26):22111-22124. doi:10.1021/acsomega.2c01527

⁹¹ UGUNA CN, SNAPE, CE, op cit

cigarro de referência 3R4F⁹², pois as temperaturas atingidas no cigarro de referência 3R4F são mais altas, resultando que no cigarro comburente grande parte do alcatrão primário e da nicotina são quebrados.

St. Helen⁹³, por sua vez, enfatiza que a PMI relatou níveis de apenas 40 dos 93 constituintes nocivos e potencialmente nocivos (*harmful and potentially harmful constituents*, HPHCs) da lista de HPHCs da FDA⁹⁴ no *mainstream* aerossol iQOS. Os níveis de 56 outros constituintes, que não estão incluídos na lista PMI-58 ou na lista de HPHCs da FDA, foram mais altos nas emissões da iQOS: 22 eram pelo menos 200% mais altos e sete eram pelo menos 1000% mais altos do que na fumaça do cigarro de referência 3R4F.

A exposição ao aerossol passivo - denominado em inglês *secondhand aerosol* (SHA) - de todos os dispositivos eletrônicos para fumar (incluindo PTAs) também apresenta efeitos prejudiciais a não fumantes.⁹⁵ No momento, ainda é pouco compreendido quais são as substâncias inaláveis do SHA a partir do ambiente e seus riscos, pois foram realizados relativamente poucos estudos. Fried et al.⁹⁶ resumem que, quando PTAs são fumados e seu aerossol é exalado para o ambiente, há liberação de material particulado, nicotina, benzeno, acroleína e nitrosaminas específicas do tabaco, entre outras substâncias. Mesmo pessoas que não são usuárias de PTAs as inalam a partir do ambiente, o que traz efeitos adversos à saúde cardiovascular. Giongo et al., por sua vez,

⁹² 3R4F é um cigarro de estudos comparativos.

⁹³ ST.HELEN G, JACOB III P, NARDONE N, BENOWITZ NL. iQOS: examination of Philip Morris International's claim of reduced exposure. *Tob Control*. 2018;27(Suppl 1):s30-s36. doi:10.1136/tobaccocontrol-2018-054321

⁹⁴ A FDA estabeleceu uma lista de 93 Constituintes Nocivos e Potencialmente Nocivos (HPHCs) em produtos de tabaco e fumaça, focada em substâncias associadas a câncer, doenças cardiovasculares, respiratórias, reprodutivas e dependência. Esta lista, publicada originalmente em 2012, inclui componentes como nicotina, alcatrão, monóxido de carbono, formaldeído e várias nitrosaminas específicas do tabaco (TSNAs). 2012. Disponível em <https://www.fda.gov/tobacco-products/rules-regulations-and-guidance-related-tobacco-products/harmful-and-potentially-harmful-constituents-tobacco-products-and-tobacco-smoke-established-list>

⁹⁵ CORRÊA PCRP, SALES RKB de, KNORST MM, et al. The challenge of tobacco and nicotine use among women. *Rev Assoc Med Bras*. 2023;69(suppl 1). doi:10.1590/1806-9282.2023s124

⁹⁶ FRIED ND, GARDNER JD. Heat-not-burn tobacco products: an emerging threat to cardiovascular health. *Am J Physiol Circ Physiol*. 2020;319(6):H1234-H1239. doi:10.1152/ajpheart.00708.2020

publicaram recentemente uma revisão sistemática dos produtos PTAs como fonte de poluição ambiental, destacando a emissão de material particulado⁹⁷.

A fumaça inalada pelo fumante também contém compostos carbonílicos altamente reativos, como a acroleína e o metilglioxal⁹⁸ - que é classificado pela IARC como pertencente ao grupo 3, não classificável quanto à sua carcinogenicidade para humanos.

Esses compostos carbonílicos reagem facilmente com proteínas, lipídios e DNA e os modificam, interferindo assim em suas funções e causando citotoxicidade por meio de danos oxidativos.⁹⁹ O conteúdo geral de carbonílicos na fumaça do CC é de 3 a 16 vezes maior do que no aerossol de PTAs, mas ainda assim os PTAs estão longe de serem considerados seguros.

Alguns estudos¹⁰⁰ relataram níveis comparáveis de alcatrão no aerossol de PTAs e na fumaça de CCs. Deve-se ter em mente que os sticks de PTAs são menores (pelo menos a metade do tamanho) do que o CC: dois sticks substituem um cigarro para obter uma dose semelhante de nicotina. Pode ser por essa razão que a PMI desenvolveu modelos iQOS (iQOS ORIGINALS DUO, iQOS 3 DUO, iQOS ILUMA) que suportam o uso de 2 sticks consecutivos, o que não era possível no iQOS original, quando os usuários precisavam lidar com essa limitação aumentando o número de tragadas ("puff rate") para inalar mais nicotina nos seis minutos em que o aparelho permanecia ligado. Essa forma de fumar faz aumentar a exposição aos carbonílicos.¹⁰¹

⁹⁷ GIONGO MJD da S, CARVALHO A de M, SILVA ALO da, CABRAL LM da S, CHANÇA RD. Impact of the use of heated tobacco products (HTP) on indoor air quality. *Physis Rev Saúde Coletiva*. 2023;33:e33SP103. doi:10.1590/s0103-7331202333sp103.en

⁹⁸ PANG X, LEWIS AC. Carbonyl compounds in gas and particle phases of mainstream cigarette smoke. *Sci Total Environ*. 2011;409(23):5000-5009. doi:10.1016/j.scitotenv.2011.07.065

⁹⁹ NISHIMOTO-KUSUNOSE S, SAWA M, INABA Y, et al. Exposure to aerosol extract from heated tobacco products causes a drastic decrease of glutathione and protein carbonylation in human lung epithelial cells. *Biochem Biophys Res Commun*. 2022;589:92-99. doi:10.1016/j.bbrc.2021.12.004

¹⁰⁰ WHO REGIONAL OFFICE FOR EUROPE. Heated Tobacco Products:A brief. World Heal Organ. 2020:1-12. Disponível em:

<https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/350470/WHOEURO-%0A2020-4571-44334-64934-eng.pdf?sequence=3&isAllowed=y%0A>

¹⁰¹ UPADHYAY S, RAHMAN M, Johanson G, PALMBERG L, GANGULY K. Heated Tobacco Products: Insights into Composition and Toxicity. *Toxics*. 2023;11(8):667. doi:10.3390/toxics11080667

Já a acroleína (2-propenal) é um aldeído classificado pela IARC como pertencente ao grupo 2A (provavelmente carcinogênico para humanos).¹⁰² Auer et al. relataram que a quantidade de acroleína na corrente principal (inalada pelo fumante) de PTAs não difere significativamente da dos cigarros convencionais: a acroleína nos PTAs é 82% daquela encontrada nos CCs¹⁰³. O metabólito primário da acroleína é o ácido S-3-hidroxi-propilmercaptúrico (3-HPMA), um biomarcador que pode ser detectado na urina. Em outro estudo, que fazia a comparação de biomarcadores em usuários de PTAs e pessoas abstinentes do fumo, o 3-HPMA e outros 3 biomarcadores estavam significativamente elevados entre os usuários de PTAs: 4-(metilnitrosamino)-1-(3-piridil)-1-butanol (NNAL), n-nitrosomonocotina (NNN) e equivalentes totais de nicotina (TNeq)¹⁰⁴, sendo que a NNAL e a NNN são duas nitrosaminas classificadas como classe 1 pela IARC específicas do tabaco (TSNA), geradas no processo de cura do tabaco (e não pela combustão), sendo transferidas do PTA para o aerossol que ele gera ao ser usado. Leigh et al. mostraram que o iQOS emite níveis substanciais de ambas, além de outras duas TSNA, da mesma forma que os produtos combustíveis.¹⁰⁵

Auer et al. também mostraram que os PTAs liberam níveis mais altos do hidrocarboneto aromático policíclico (PAH) acenafteno do que os CCs, cujos efeitos sobre a saúde humana ainda são desconhecidos.¹⁰⁶

Em resumo, o aerossol produzido pelo iQOS contém muitos dos mesmos produtos químicos nocivos que a fumaça do cigarro, como compostos orgânicos voláteis (VOCs), hidrocarbonetos aromáticos policíclicos (PAHs)¹⁰⁷. Outra publicação, por fim, destacou que estudos em humanos realizados pela própria PMI mostram que não há diferença estatisticamente detectável entre

¹⁰² INTERNATIONAL AGENCY FOR RESEARCH ON CANCER (IARC). List of Classifications. Agents classified by the IARC Monographs, Volumes 1–135 - Acrolein. Disponível em: <https://monographs.iarc.who.int/list-of-classifications>

¹⁰³ AUER R, CONCHA-LOZANO N, JACOT-SADOWSKI I, CORNUZ J, BERTHET A. Heat-not-burn tobacco cigarettes: Smoke by any other name. *JAMA Intern Med.* 2017;177(7):1050-1052. doi:10.1001/jamainternmed.2017.1419

¹⁰⁴ WHO REGIONAL OFFICE FOR EUROPE. Heated Tobacco Products: A brief., Op cit

¹⁰⁵ LEIGH NJ, PALUMBO MN, MARINO AM, O'CONNOR RJ, GONIEWICZ ML. Tobacco-specific nitrosamines (TSNA) in heated tobacco product iQOS. *Tob Control.* 2018;27:s37-s38. doi:10.1136/tobaccocontrol-2018-054318

¹⁰⁶ AUER R, CONCHA-LOZANO N, JACOT-SADOWSKI I, CORNUZ J, BERTHET A. Heat-not-burn tobacco cigarettes: Smoke by any other name, Op cit

¹⁰⁷ U.S. FOOD AND DRUG ADMINISTRATION. FDA permits sale of iQOS Tobacco Heating System through premarket tobacco product application pathway. 2019.

usuários de PTAs e de cigarro convencional para 23 dos 24 biomarcadores de possíveis danos à saúde.¹⁰⁸

14. Danos à saúde causados pelos PTAs

Introdução

Um primeiro aspecto a considerar quanto à evidência conclusiva de causalidade em saúde é que é complexa e exigente a sua demonstração, sendo necessária a análise de estudos longitudinais de base populacional em número suficiente e com seguimento temporal de décadas, para além de estudos transversais, caso-controle e experimentais (geralmente os primeiros conduzidos que fornecem evidência sugestiva). Por exemplo, para reunir evidências conclusivas sobre os danos à saúde causados pelo cigarro convencional foram necessárias cerca de cinco décadas de pesquisas no século XX.

Desde que Bradford Hill publicou em 1965 seus nove critérios de causalidade,¹⁰⁹ o pensamento científico evoluiu muitíssimo. Nos últimos 50 anos, os avanços nos campos científicos (como genética molecular, genômica, toxicologia molecular) e na tecnologia (computadores e seus programas, estatísticas, métodos analíticos) proporcionaram aos pesquisadores uma compreensão muito mais profunda e complexa de como as doenças se iniciam e progridem. Nasceu a ciência da integração de dados, que é a incorporação de dados, conhecimento ou raciocínio de várias disciplinas ou abordagens, “com o objetivo de gerar um nível de compreensão ou conhecimento que nenhuma disciplina consegue alcançar isoladamente”.¹¹⁰ Assim, a integração de dados pode ser usada na interpretação, por exemplo do critério de consistência, já que se refere à compreensão de uma situação de forma consistente sob o olhar de várias disciplinas ou práticas. Através das lentes da integração de dados, a experimentação molecular pode reforçar as descobertas epidemiológicas ao fornecer evidências de apoio para uma hipótese

¹⁰⁸ GLANTZ SA. PMI's own in vivo clinical data on biomarkers of potential harm in Americans show that IQOS is not detectably different from conventional cigarettes. *Tob Control*. 2018;27(Suppl 1):s9-s12. doi:10.1136/tobaccocontrol-2018-054413

¹⁰⁹ HILL AB. The environment and disease: association or causation? *J R Soc Med*. 2015;108(1):32-37. doi:10.1177/0141076814562718

¹¹⁰ FEDAK KM, BERNAL A, CAPSHAW ZA, Gross S. Applying the Bradford Hill criteria in the 21st century: how data integration has changed causal inference in molecular epidemiology. *Emerg Themes Epidemiol*. 2015;12(1):14. doi:10.1186/s12982-015-0037-4

mecanicista, diminuindo assim a necessidade de repetição entre vários estudos observacionais. Estudos de toxicologia *in vitro* que sugerem um modo de ação, como a genotoxicidade ou a expressão gênica alterada, podem apoiar uma associação encontrada em um estudo epidemiológico. O conhecimento crescente sobre polimorfismos genéticos tem esclarecido as razões por trás das variações individuais na resposta biológica ao insulto tóxico e as relações entre dose e resposta. Ao integrar os resultados de vários tipos de estudos, os pesquisadores podem mostrar consistência na causalidade, esclarecendo vários pontos mecanicistas "ao longo do paradigma que parte da exposição para chegar aos efeitos".¹¹¹ E todo esse olhar de múltiplas disciplinas já está acontecendo em relação aos produtos de tabaco aquecido.

Existe uma multiplicidade de produtos PTAs, com mecanismos distintos de aquecimento e temperaturas atingidas dissimilares, sendo o seu uso de forma mais ampla um fenômeno recente, dos últimos 10 a 15 anos. Dessa forma, essa compilação é uma fotografia do que está disponível no momento. Não reflete toda a possível gama de riscos para a saúde, que só se descortinará com mais décadas de pesquisa em múltiplos campos do conhecimento. Ainda que incompletamente compreendidos, os danos são de tal monta e em tantos aparelhos e sistemas do corpo humano que do ponto de vista médico e de saúde pública não se justifica uma possível liberação de tais produtos para o consumo da população brasileira.

Devemos lembrar que as indústrias fabricantes dos PTAs são as mesmas indústrias que ludibriaram repetidamente os consumidores de cigarros comburentes no século XX. Esse histórico recorrente de disseminar falsas alegações e fatos não comprovados sobre seus produtos repete-se agora.¹¹² O discurso de "redução de danos" também foi utilizado no século passado. Os cigarros de baixos teores de alcatrão/nicotina foram promovidos e comercializados como tendo menores riscos à saúde. Somente mais tarde os cientistas aprenderam que os então chamados "cigarros mais saudáveis" eram uma maneira enganosa de mitigar as preocupações com a saúde dos consumidores e de mantê-los em estágios de pré-contemplação: uma estratégia para desestimular a cessação e manter os usuários fumando. Os

¹¹¹ FEDAK KM, BERNAL A, CAPSHAW ZA, GROSS S. Applying the Bradford Hill criteria in the 21st century: how data integration has changed causal inference in molecular epidemiology, *Op cit*

¹¹² CORRÊA PC. No controversy: e-cigarettes are not a treatment for tobacco/nicotine cessation. *J Bras Pneumol.* 2022;48(5):e20220283. doi:10.36416/1806-3756/e20220283

PTAs foram agressivamente propagandeados usando táticas semelhantes. A indústria se apropriou e corrompeu o sentido do termo redução de danos para atender aos seus interesses. Redução de exposição é uma coisa, redução de danos é outra completamente diferente, não são sinônimos, e uma não decorre da outra. E como mencionamos anteriormente, alegações de exposição reduzida às substâncias são comumente entendidas pelas pessoas – inclusive não fumantes - como alegações de risco reduzido.¹¹³

E será que há mesmo redução de exposição tão propalada pelos diversos fabricantes de PTAs? O primeiro ponto é que se os componentes da emissão de poluentes do aerossol dos produtos PTAs é menor em comparação com o CC, essas reduções podem não ser biologicamente significativas.¹¹⁴ Outro aspecto a considerar é que os usuários de PTAs podem inalar uma concentração menor de algumas substâncias tóxicas do que os fumantes de cigarros convencionais, mas há substâncias que ocorrem em concentrações iguais ou maiores, outras que não estão presentes em CC mas presentes no aerossol de PTAs; enquanto outras substâncias tóxicas produzidas pelos PTAs e inaladas pelos usuários não são seguras em nenhuma quantidade, como é o caso dos vários carcinógenos do grupo 1 do IARC, como o formaldeído, por exemplo.

Com estes aspectos em mente passamos a sistematizar, a seguir, os muitos efeitos adversos à saúde já documentados com os PTAs.

Aparelho respiratório

Danos Celulares Similares ao Cigarro Comum: Estudos in vitro (com células humanas) mostram que os PTAs prejudicam a homeostase de dois tipos essenciais de células: as epiteliais (defesa) e as musculares lisas (estrutura). O impacto na liberação de substâncias inflamatórias e na disfunção das mitocôndrias é comparável ao do cigarro tradicional, o que pode levar ao remodelamento (cicatriz/deformação) das vias aéreas.

¹¹³ POPOVA L, LEMPERT LK, GLANTZ SA. Light and mild redux: heated tobacco products' reduced exposure claims are likely to be misunderstood as reduced risk claims. *Tob Control*. 2018;27(Suppl 1):s87-s95. doi:10.1136/tobaccocontrol-2018-054324

¹¹⁴ FRIED ND, GARDNER JD. Heat-not-burn tobacco products: an emerging threat to cardiovascular health. *Am J Physiol Circ Physiol*. 2020;319(6):H1234-H1239. doi:10.1152/ajpheart.00708.2020

Desenvolvimento de Doenças Graves (Enfisema e DPOC): Em testes com animais expostos por longos períodos (24 semanas), os PTAs causaram danos estruturais severos, incluindo:

- Enfisema pulmonar: Aumento do espaço alveolar.
- Fibrose: Deposição excessiva de colágeno nas paredes das vias aéreas.
- Perda de função: Redução substancial do peso e da capacidade pulmonar.

Obstrução Aguda das Vias Aéreas: Os PTAs causam um aumento imediato na resistência das vias aéreas. Em alguns casos, como no dispositivo Glo, o impacto na obstrução periférica foi maior do que o do cigarro comum (226% vs 93%).

Comprometimento do Sistema Imune: O uso de PTAs prejudica a capacidade do corpo de combater infecções. A exposição a esses produtos gera um microambiente pró-inflamatório, reduz a eficácia de vacinas contra patógenos bacterianos e dificulta a "limpeza" (depuração) de bactérias nos pulmões

Relação com Asma e Alergias em Jovens: Adolescentes com doenças alérgicas (asma, rinite e dermatite) tendem a usar mais PTAs.

Devido à existência relativamente recente dos PTAs, dados sobre efeitos respiratórios de longo prazo ainda não estão disponíveis. No entanto, as primeiras evidências de estudos toxicológicos da composição do aerossol in vitro, em modelos experimentais animais, e investigações epidemiológicas podem fornecer informações sugestivas cruciais sobre os possíveis riscos adversos desses produtos. Abaixo estão compiladas as evidências reunidas até agora sobre os danos infligidos ao aparelho respiratório pelos PTAs:

- A exposição de longo prazo a baixas concentrações de CO aumenta o risco geral de mortalidade e afeta os sistemas respiratório e cardiovascular.¹¹⁵
- Em pulmões saudáveis, as células epiteliais atuam como a primeira linha de defesa contra qualquer partícula estranha que entre nas vias aéreas inferiores, enquanto as células musculares lisas mantêm a estrutura

¹¹⁵ LU F, Yu M, CHEN C, et al. The Emission of VOCs and CO from Heated Tobacco Products, Electronic Cigarettes, and Conventional Cigarettes, and Their Health Risk. *Toxics*. 2022;10(8). doi:10.3390/toxics10010008

dessas mesmas vias aéreas. Sohal et al. (2019)¹¹⁶ Investigaram se a exposição ao iQOS teria o mesmo efeito negativo *in vitro* nas células epiteliais respiratórias e nas células musculares lisas humanas em comparação com o uso de tabaco tradicional e cigarros eletrônicos. O extrato de fumaça de cigarro (*cigarette-smoke-extract*, CSE) foi gerado usando cigarros Marlboro Red. A citotoxicidade celular (brometo de tetrazólio azul de taizolil (MTT) e lactato desidrogenase (LDH)), liberação de quimiocina (CXCL8), liberação de matriz extracelular (ECM) (colágeno 1 e fibronectina) e a respiração mitocondrial (glicólise e vazamento de prótons) foram avaliadas no estudo. O iQOS foi tão eficaz quanto o CSE na indução da liberação de quimiocina CXCL8 de ambos os tipos de células das vias aéreas. A exposição a CSE, cigarros eletrônicos e iQOS de maneira dependente da concentração aumentou a liberação de colágeno 1 e fibronectina (em outras palavras: lesão da ECM) em ambas as células.

Quando os autores mediram a respiração mitocondrial, descobriram que a exposição a CSE, cigarros eletrônicos e iQOS também aumentou a taxa de acidificação extracelular (uma medida de glicólise) e o vazamento de prótons (uma medida de desacoplamento mitocondrial) em ambas as células. Ou seja, a exposição ao iQOS enfraquece/prejudica a homeostase de 2 tipos de células no trato respiratório humano, de forma similar ao CSE.

A importância dos resultados de Sohal et al pode ser apreciada a partir da discussão a seguir. Os pulmões são órgãos em contato com o meio ambiente, e exposições ocupacionais, poluição e inalação de fumaça originada de diferentes dispositivos para fumar levam à inflamação do pulmão. Inflamações persistentes, por sua vez - provocadas pela fumaça ou pelo ambiente -, levam ao remodelamento/cicatrização das vias aéreas por meio da reorganização da ECM e da proliferação de células das vias aéreas, com a disfunção mitocondrial desempenhando um papel fundamental nesse processo. Essas são as principais causas da limitação do fluxo de ar em duas doenças inflamatórias do pulmão: asma e Doença Pulmonar Obstrutiva Crônica (DPOC). Todos esses mecanismos de lesão pulmonar foram identificados nas células humanas expostas à fumaça do iQOS nesse estudo *in vitro*: inflamação

¹¹⁶ SOHAL SS, EAPEN MS, NAIDU VGM, SHARMA P. iQOS exposure impairs human airway cell homeostasis: direct comparison with traditional cigarette and e-cigarette. ERJ Open Res. 2019;5(1):00159-02018. doi:10.1183/23120541.00159-2018

(CXCL8), lesão de ECM (colágeno 1 e fibronectina) e respiração mitocondrial (glicólise e vazamento de prótons)

- Passando para estudos *in vivo*, camundongos foram expostos a emissões de cigarros eletrônicos, PTAs (iQOS), CCs ou ar por 8 semanas¹¹⁷. O lavado bronco-alveolar (LBA) e o tecido pulmonar foram então analisados quanto a marcadores de inflamação, dano pulmonar e estresse oxidativo. Outro grupo foi exposto por 12 semanas, vacinado contra um patógeno respiratório (*Haemophilus influenzae* não tipável, NTHI) e desafiado com a administração intratraqueal deste mesmo patógeno respiratório bacteriano. A eficácia da vacinação foi medida pela quantificação dos títulos de anticorpos específicos do antígeno no soro (semanas 5-12), no LBA e na eutanásia. A depuração bacteriana dos pulmões e os danos pulmonares foram avaliados imediatamente, 4 e 12 horas depois da sua disponibilização intratraqueal. Os aerossóis de CCs, PTAs e cigarros eletrônicos induziram um microambiente pulmonar pró-inflamatório e lesão pulmonar. A geração de imunidade após a vacinação foi prejudicada tanto pelos cigarros eletrônicos quanto pelo PTA, mas em menor grau do que pelo CCs: a hierarquia de supressão da depuração bacteriana pulmonar foi CC > PTA > cigarro eletrônico.
- Camundongos foram expostos por Gu et al¹¹⁸ por 24 semanas a ar puro (controle), aerossol do iQOS ou fumaça de CC. Em comparação com os camundongos do grupo de controle, os do grupo iQOS apresentaram peso e função pulmonar substancialmente reduzidos. Os níveis de IL-6 e TNF- α (marcadores inflamatórios), bem como os marcadores de estresse oxidativo, foram comparáveis aos encontrados no grupo de CC. Além disso, a coloração com hematoxilina e eosina mostrou que o espaço alveolar estava aumentado e que o enfisema havia se formado no grupo iQOS. A coloração de Masson mostrou que as áreas de deposição de colágeno estavam substancialmente aumentadas nas paredes das vias aéreas no grupo iQOS do que no grupo de controle. A coloração imuno-histoquímica mostrou transição

¹¹⁷ BHAT TA, KALATHI SG, LEIGH N, HUTSON A, GONIEWICZ ML, THANAVALA YM. Do alternative tobacco products induce less adverse respiratory risk than cigarettes? *Respir Res.* 2023;24(1):261. doi:10.1186/s12931-023-02568-2

¹¹⁸ GU J, GONG D, WANG Y, et al. Chronic exposure to iQOS results in impaired pulmonary function and lung tissue damage in mice. *Toxicol Lett.* 2023;374:1-10. doi:10.1016/j.toxlet.2022.11.022

epitelial-mesenquimal nas vias aéreas dos camundongos do grupo iQOS.

- A DPOC tem dois componentes: o enfisema, descrito acima, e a doença de vias aéreas. Goebel et al.¹¹⁹ estudaram a obstrução central e periférica das vias aéreas com 17 fumantes ocasionais saudáveis, que em média fumavam $1,12 \pm 0,8$ cigarros por dia, tinham Teste de Dependência da Nicotina de *Fagerström* pontuação zero, idade média de $24,2 \pm 1,1$ anos e eram estudantes da *University of Lübeck*. Trata-se de um estudo cruzado de cinco braços, em um único centro: CC (Marlboro Gold 0,5 mg/cigarro), iQOS, Glo, cigarro eletrônico sem nicotina e cigarro eletrônico sem líquido (sham). Os voluntários utilizavam determinado produto, sendo os parâmetros da função das pequenas vias aéreas e da hemodinâmica coletados em vários momentos antes e depois do consumo. Depois do fim dos testes, havia um período de *wash-out* de 48 horas, depois do qual os voluntários voltavam para novos testes, utilizando um produto distinto do utilizado no dia 1. Esse rodízio ocorria até que todos os 5 produtos tivessem sido utilizados por cada voluntário. A resistência das vias aéreas era medida através de oscilometria de ondas de ar (técnica de oscilometria forçada, FOT). O aumento da obstrução central e periférica foi detectado em todos os grupos, exceto no grupo de fumantes simulados (*sham*). A obstrução periférica teve um aumento altamente significativo em CC, iQOS e GLO após a intervenção e até 60 minutos após a intervenção. O aumento máximo foi atingido após 5 minutos no Glo e após 15 minutos no iQOS e no sham. Os aumentos nos PTAs (iQOS - 124,4% a 144% e Glo - 226,6%) foram maiores do que nos CCs(93%) e Sham. Esses resultados são alarmantes, pois mostram que os PTAs causam efeitos nocivos agudos sobre a função das pequenas vias aéreas, excedendo até mesmo os efeitos dos cigarros comburentes.
- Considerando esses resultados, não há surpresa quando identificamos que também já existem estudos estabelecendo que a exposição ativa e passiva aos PTAs está relacionada com a asma e suas exacerbações.

¹¹⁹ GOEBEL I, MOHR T, AXT PN, et al. Impact of Heated Tobacco Products, E-Cigarettes, and Combustible Cigarettes on Small Airways and Arterial Stiffness. *Toxics*. 2023;11(9):758. doi:10.3390/toxics11090758

Lee et al¹²⁰ analisaram dados transversais de 58.336 estudantes com idades entre 12 e 18 anos do Korea Youth Risk Behavior Survey de 2018. CCs, cigarros eletrônicos e PTAs foram usados por 13,9% (8.129/58.336), 7,1% (4.114/58.336) e 2,4% (1.414/58.336) dos participantes do estudo. Os autores verificaram, então, a prevalência de doenças alérgicas - asma, rinite alérgica (RA) e dermatite atópica (DA) - nessa população. Foram realizadas análises descritivas, bem como análises de regressão logística simples e multinomial com um projeto de amostragem complexo. Os adolescentes com doenças alérgicas usavam mais CCs, cigarros eletrônicos e PTAs do que o grupo sem doenças alérgicas. Lee et al. verificaram também que 82,4% dos usuários de PTAs eram usuários triplos (ou seja, usavam os 3 produtos). Após o ajuste para outras variáveis, o uso de todos os três produtos de tabaco foi associado a uma maior prevalência de asma, RA e DA (AOR = 1,59; 1,22 e 1,64 respectivamente. A chance de ter multimorbidade (as 3 doenças) atribuída ao uso de PTAs foi de 2,48 (95% CI: 1,48-4,13). A tríade alérgica coexistiu em 19,2% dos participantes asmáticos, e o fumo passivo em casa e na escola foi mais prevalente nos grupos de asma, RA e DA. O uso de PTAs em si foi fortemente associado à asma, assim como o uso duplo de cigarros e PTAs. Em outras palavras, a análise revelou que o uso de cigarros convencionais, eletrônicos e de tabaco aquecido está diretamente ligado a um aumento expressivo de doenças alérgicas em jovens. Mesmo isolando-se outros fatores influenciadores, quem utiliza esses produtos apresenta uma probabilidade 59% maior de ter asma, 22% maior de sofrer com rinite alérgica e 64% maior de desenvolver dermatite atópica. O uso de PTAs aumenta em quase 2,5 vezes (148%) a chance de o adolescente apresentar as três doenças alérgicas.

- Em um estudo mais recente¹²¹, com um total de 60.040 adolescentes coreanos de 12 a 18 anos de idade, 6,7% e 2,7% faziam uso atual de CCs e cigarros eletrônicos, respectivamente, e 2,9% já haviam usado PTAs. O uso de CCs, cigarros eletrônicos e PTAs, respectivamente e em combinação, aumentou a chance de ter rinite alérgica e asma em

¹²⁰ LEE A, LEE SY, LEE K-S. The Use of Heated Tobacco Products is Associated with Asthma, Allergic Rhinitis, and Atopic Dermatitis in Korean Adolescents. *Sci Rep.* 2019;9(1):17699. doi:10.1038/s41598-019-54102-4

¹²¹ CHUNG SJ, KIM B, OH JH, et al. Novel tobacco products including electronic cigarettes and heated tobacco products increase risk of allergic rhinitis and asthma in adolescents: Analysis of Korean youth survey. *Allergy.* 2020;75(7):1640-1648. doi:10.1111/all.14212

adolescentes coreanos. O uso de produtos de tabaco aquecido aumenta especialmente o impacto dos cigarros convencionais sobre a rinite alérgica e a asma.

A maneira mais eficiente de reduzir a carga da DPOC é proibir o consumo de cigarros em todas as suas formas, segundo afirmação publicada pela Lancet Commission on chronic obstructive pulmonary disease (COPD).¹²² Essa mesma publicação, no entanto, traz também que "fatores de risco não relacionados ao tabaco são cada vez mais responsáveis pelo ônus da DPOC e provavelmente ultrapassarão o risco atribuível ao tabagismo nas próximas duas décadas". Desafiamos essa consideração numa carta publicada na mesma revista Lancet:¹²³ Zafari e colegas haviam modelado a carga econômica e de saúde em 20 anos da DPOC, de 2019 a 2038, nos EUA. A proporção do ônus da doença atribuível ao tabagismo contínuo foi de 34% em custos médicos diretos, 35% em custos indiretos de absenteísmo e 37% em perdas de anos de vida ajustados pela qualidade ao longo de 20 anos. Os custos são de fato muito mais altos, considerando o subdiagnóstico da DPOC relacionada ao tabagismo na atenção primária. Com a epidemia de consumo de cigarros eletrônicos e PTAs nos EUA e em grande parte do mundo, o consumo de tabaco continuará muito provavelmente a ser a principal causa de DPOC nas próximas duas décadas e além. É preciso atuar no principal fator; é sobretudo aqui que devem ser feitos os maiores investimentos, que vão muito além da disponibilidade de tratamento de usuários de nicotina e tabaco em serviços públicos de saúde, do tratamento farmacológico e não farmacológico da DPOC. Isso inclui a prevenção da iniciação e a adoção dos mais altos padrões de proteção da saúde pública, conforme recomenda a Organização Mundial de Saúde.¹²⁴

Se considerarmos que: 1) o uso dual (PTA + CC) é a forma mais prevalente de utilização (ver mais adiante neste texto); 2) a análise toxicológica do aerossol dos PTAs e dos biomarcadores nos fluidos corporais; 3) os efeitos *in vitro* e *in vivo* dos PTAs (criação de um microambiente pulmonar pró-inflamatório e

¹²² STOLZ D, MKOROMBINDO T, SCHUMANN DM, et al. Towards the elimination of chronic obstructive pulmonary disease: a Lancet Commission. Lancet. 2022;400(10356):921-972. doi:10.1016/S0140-6736(22)01273-9

¹²³ CORRÊA PC. The Lancet COPD Commission: broader questions remain. Lancet. 2023;401(10388):1568. doi:10.1016/S0140-6736(23)00553-6

¹²⁴ WORLD HEALTH ORGANIZATION (WHO). Heated tobacco products: Summary of research and evidence of health impacts, 2023. Disponível em: <https://iris.who.int/bitstream/handle/10665/368022/9789240042490-eng.pdf?sequence=1>

lesão pulmonar) mencionados em parágrafos anteriores; e 4) levarmos em consideração estudos longitudinais de outras formas de consumo de tabaco com ou sem uso concomitante de CCs, podemos ter uma aproximação da realidade futura de usuários que fazem uso de PTAs e CCs.

Uma revisão sistemática da literatura recente¹²⁵, na qual foram incluídas 52 publicações (49 estudos de mundo real, 10 prospectivos), comparou os efeitos na saúde do uso dual de DEFs + CCs versus os efeitos na saúde do consumo exclusivo de CCs. Apesar de ter sido identificado grande heterogeneidade entre os estudos e muitas fragilidades metodológicas, a revisão sistemática conclui que os estudos existentes indicam que o consumo dual de DEFs e CC é pelo menos tão, ou provavelmente ainda mais, prejudicial do que o uso exclusivo de CCs.

Danos cardiovasculares

Alterações Hemodinâmicas e Autonômicas: O uso de PTAs contendo nicotina provoca aumentos imediatos e significativos na pressão arterial (sistólica e diastólica), na frequência cardíaca e na rigidez arterial.

Disfunção Endotelial Crítica: A exposição ao aerossol dos PTAs reduz a dilatação arterial mediada por fluxo (FMD) — uma medida essencial da função dos vasos sanguíneos — em cerca de 60%, um efeito vascular agudo idêntico ao do cigarro comum. Isso ocorre devido à menor biodisponibilidade de óxido nítrico e ao aumento de moléculas de adesão.

Promoção da Aterosclerose: A estimulação de receptores nicotínicos pelo uso de PTAs favorece a formação de placas ateroscleróticas através da produção de radicais livres e disfunção do revestimento celular das artérias.

Risco de Eventos Trombóticos: O uso desses dispositivos induz a ativação plaquetária aguda (aumento de biomarcadores como CD40L e P-selectina), o que eleva o risco de patologias como a Trombose Venosa Profunda (TVP).

Impacto do Material Particulado e CO: Fumantes de PTA exalam altos níveis de material particulado fino (PM1) e apresentam elevação do monóxido de carbono (CO) no ar expirado. Esses inalantes estão causalmente ligados a

¹²⁵ PISINGER C, RASMUSSEN SKB. The Health Effects of Real-World Dual Use of Electronic and Conventional Cigarettes versus the Health Effects of Exclusive Smoking of Conventional Cigarettes: A Systematic Review. *Int J Environ Res Public Health*. 2022;19(20):13687. doi:10.3390/ijerph192013687

arritmias ventriculares, insuficiência cardíaca, doença cardíaca isquêmica e acidente vascular cerebral (AVC).

Sobrecarga do Miocárdio: A nicotina nos PTAs causa ativação simpática que leva à vasoconstrição coronária e aumenta a contratilidade e a demanda de oxigênio do miocárdio, o que pode ser perigoso em indivíduos com reserva coronariana limitada.

Alterações no Perfil Lipídico: A exposição a substâncias como o benzeno, presente nos PTAs, está associada ao aumento da lipoproteína de baixa densidade (LDL) e ao aumento dos escores de risco cardiovascular global.

Estresse Oxidativo: Componentes como a acroleína e aldeídos presentes no aerossol induzem estresse oxidativo sistêmico e danos teciduais cardíacos, incluindo edema intersticial e apoptose (morte celular) no tecido cardíaco.

- Como já mencionado anteriormente, a exposição de longo prazo a baixas concentrações de CO aumenta o risco geral de mortalidade e afeta os sistemas respiratório e cardiovascular¹²⁶.
- Como referido, Goebel et al.¹²⁷ compararam o uso de CCs (Marlboro Gold 0,5 mg/cigarro), iQOS, Glo, cigarro eletrônico sem nicotina e cigarro eletrônico sem líquido (sham), avaliando também dados hemodinâmicos, igualmente coletados em vários momentos antes e depois do consumo pelos voluntários. Todos os produtos contendo nicotina levaram a aumentos significativos semelhantes na pressão arterial e na rigidez arterial.
- Quando se considera as ações farmacológicas da nicotina, os achados de Goebel não são surpreendentes. O principal efeito cardiovascular da nicotina é a estimulação neural simpática através de sua ação nos receptores nicotínicos de acetilcolina (nAChRs). Assim, fica fácil entender que os aumentos da frequência cardíaca e da pressão arterial após a utilização desses produtos são devidos à ação da nicotina. Mas os efeitos da nicotina são múltiplos: a estimulação dos nAChRs causa efeitos fisiológicos amplos, como a produção de radicais

¹²⁶ LU F, YU M, CHEN C, et al. The Emission of VOCs and CO from Heated Tobacco Products, Electronic Cigarettes, and Conventional Cigarettes, and Their Health Risk, Op Cit

¹²⁷ GOEBEL I, MOHR T, AXT PN, et al. Impact of Heated Tobacco Products, E-Cigarettes, and Combustible Cigarettes on Small Airways and Arterial Stiffness, Op Cit

livres, adesão à parede vascular, disfunção endotelial e aterosclerose.¹²⁸

Explicando melhor: a disfunção endotelial (função prejudicada do revestimento celular das artérias que leva ao estreitamento arterial) é um dos principais efeitos patogênicos da nicotina e resulta da redução da biodisponibilidade do óxido nítrico, bem como do aumento liberação de citocinas e expressão de moléculas de adesão que promovem o desenvolvimento da placa aterosclerótica. O uso agudo de nicotina causa ativação simpática e liberação de catecolaminas, levando não só a elevações da frequência cardíaca e da pressão arterial sistêmica, mas também do tônus vascular (incluindo vasoconstricção coronária), da contratilidade miocárdica e demanda de oxigênio do miocárdio.

- Majek et al.¹²⁹ examinaram os efeitos agudos sobre os sistemas cardiovascular e respiratório decorrente do uso de PTAs e compararam esses efeitos com os provocados por CCs e cigarros eletrônicos. O grupo de estudo era composto por 160 jovens adultos saudáveis (média de 23 anos de idade) de ambos os sexos, divididos em grupos de acordo com seu status de fumante: 40 usuários de PTA (iQOS 2.4, grupo H), 40 fumantes de cigarro "tradicional" (grupo T), 40 usuários de cigarro eletrônico (grupo E) e 40 não fumantes (grupo C, controle). Foram medidos três vezes, inicialmente, imediatamente após a exposição e após 30 minutos, a espirometria e os seguintes parâmetros: frequência cardíaca, pressão arterial, saturação de oxigênio, fração de óxido nítrico exalado (FENO), concentração de monóxido de carbono, temperatura do ar exalado. Foi observado um aumento significativo na frequência cardíaca e na pressão arterial nos grupos T, E e H. Os efeitos dos PTAs foram semelhantes aos dos cigarros convencionais: foram detectadas alterações da frequência cardíaca, pressão arterial sistólica e pressão arterial diastólica após 5 minutos da utilização do iQOS. As alterações dessas variáveis fisiológicas diminuem para valores próximos ao valor inicial após 30 minutos.

¹²⁸ ULYSSES Dorotheo E, ASIA TOBACCO CONTROL ALLIANCE S, MONIKA Arora P, et al. Nicotine and Cardiovascular Health: When Poison Is Addictive a World Heart Federation Policy Brief 2 2. <https://world-heart-federation.org/wp-content/uploads/WHF-Policy-Brief-Nicotine-and-CVD.pdf>

¹²⁹ MAJEK P, JANKOWSKI M, BROŽEK GM. Acute health effects of heated tobacco products: comparative analysis with traditional cigarettes and electronic cigarettes in young adults. *ERJ Open Res.* 2023;9(3):00595-02022. doi:10.1183/23120541.00595-2022

-
- O fumante de PTA inala e exala para o ambiente material particulado. Protano et al.¹³⁰ mostraram que, após o uso do iQOS e do Glo, as concentrações em ambientes internos de PM1 (material particulado de 1 micra) atingem níveis muito mais elevados do que as concentrações externas, que variam de 14 a 21 µg m⁻³ especialmente durante a exalação da fumaça. Vários inalantes ambientais apresentam patogenicidade cardiovascular¹³¹. A conexão mais bem estabelecida é a relação causal entre o material particulado e doenças cardiovasculares, através de mecanismos múltiplos - que estão fora do escopo dessa discussão. O material particulado foi relacionado aos seguintes desfechos cardiovasculares: arritmias ventriculares, remodelamento do ventrículo esquerdo e inflamação cardíaca; insuficiência cardíaca, doença cardíaca isquêmica, acidente vascular cerebral e disfunção endotelial vascular.
 - Estudos feitos pela própria indústria ou por pesquisadores associados dizem que a utilização de iQOS e Glo não elevaria os níveis de monóxido de carbono (CO) no ar expirado.^{132 133} No entanto, Pataka et al.¹³⁴ observaram aumento do CO após o uso de iQOS (linha base 1.5±1.04 vs. pós uso 4.1 ±1.7, p<0.001). Nga et al.¹³⁵, por sua vez, fizeram um estudo quase experimental, que mediu e comparou os níveis de monóxido de carbono no final da expiração (eCO) dos participantes após o uso de cigarros eletrônicos, PTAs e CCs. No total, 45 fumantes, cada um fumando pelo menos 10 cigarros convencionais por dia

¹³⁰ PROTANO C, MANIGRASSO M, CAMMALLERi V, et al. Impact of Electronic Alternatives to Tobacco Cigarettes on Indoor Air Particular Matter Levels. *Int J Environ Res Public Health*. 2020;17(8):2947. doi:10.3390/ijerph17082947

¹³¹ FRIED ND, Gardner JD. Heat-not-burn tobacco products: an emerging threat to cardiovascular health. *Op Cit*

¹³² CAPONNETTO P, MAGLIA M, PROSPERINI G, BUSÀ B, POLOSA R. Carbon monoxide levels after inhalation from new generation heated tobacco products. *Respir Res*. 2018;19(1):164. doi:10.1186/s12931-018-0867-z120.

¹³³ FORSTER M, FIEBELKORN S, YURTERI C, et al. Assessment of novel tobacco heating product THP1.0. Part 3: Comprehensive chemical characterisation of harmful and potentially harmful aerosol emissions. *Regul Toxicol Pharmacol*. 2018;93:14-33. doi:10.1016/j.yrtph.2017.10.006

¹³⁴ PATAKA A, KOTOULAS S, STEFANIDOU E, et al. Acute effects of a heat-not-burn tobacco product on pulmonary function of healthy non smokers. *Published online 2019:OA3311*. doi:10.1183/13993003.congress-2019.oa3311

¹³⁵ NGA JDL, HAKIM SL, BILAL S. Comparison of End Tidal Carbon Monoxide Levels between Conventional Cigarette, Electronic Cigarette and Heated Tobacco Product among Asiatic Smokers. *Subst Use Misuse*. 2020;55(12):1943-1948. doi:10.1080/10826084.2020.1781180

durante 5 anos, participaram do estudo. Com base em sua preferência, os participantes usaram apenas um dos produtos de tabaco. Os níveis de eCO foram obtidos na linha de base, seguidos por 5, 10, 15, 30 e 45 minutos, respectivamente, após o uso do produto. Os níveis máximos de eCO de $20,2 \pm 0,86$ ppm, $8,8 \pm 1,56$ ppm e $6,0 \pm 1,36$ ppm foram atingidos aos 30 min, 15 min e 10 min para CC, cigarros eletrônicos e PTAs, respectivamente. Os autores destacam que enquanto os cigarros eletrônicos e PTAs produziram eCO mais baixos do que os cigarros convencionais, os níveis foram significativamente crescentes ao longo do tempo a partir da linha de base. Em outro estudo¹³⁶ de desenho cruzado (*cross-over*), 30 participantes compareceram ao laboratório em três dias consecutivos - após uma noite de abstinência do fumo - para medida do eCO. Durante cada sessão, os participantes usaram um entre três produtos (CCs, cigarros eletrônicos ou iQOS) por apenas cinco minutos. Tanto a utilização de CCs (efeito de maior magnitude) quanto de iQOS produziram aumentos do eCO. Como já apontamos anteriormente, a exposição de longo prazo a baixas concentrações de CO aumenta o risco geral de saúde e afeta os sistemas cardiovascular e respiratório¹³⁷.

- A acroleína, aldeído já citado neste documento, foi associada à disfunção endotelial vascular e estresse oxidativo¹³⁸. Sobre a disfunção endotelial, voltamos a citar os trabalhos de Nabavizadeh et al.^{139,140} que evidenciaram que os efeitos vasculares agudos de um *Heatstick* são semelhantes aos de um cigarro convencional. A dilatação arterial mediada por fluxo (FMD) é uma medida da função endotelial vascular. Os pesquisadores descobriram que, após dez exposições de 15 segundos durante cinco minutos ao aerossol do iQOS, a "função dos vasos sanguíneos" diminuiu em 58%. Da mesma forma, após dez

¹³⁶ ADRIAENS K, GUCHT D Van, BAEYENS F. iQOSTM vs. e-Cigarette vs. Tobacco Cigarette: A Direct Comparison of Short-Term Effects after Overnight-Abstinence. *Int J Environ Res Public Health*. 2018;15(12):2902. doi:10.3390/ijerph15122902

¹³⁷ LU F, YU M, CHEN C, et al. The Emission of VOCs and CO from Heated Tobacco Products, Electronic Cigarettes, and Conventional Cigarettes, and Their Health Risk. *Op Cit*

¹³⁸ FRIED ND, GARDNER JD. Heat-not-burn tobacco products: an emerging threat to cardiovascular health. *Op Cit*

¹³⁹ NABAVIZADEH P, LIU J, IBRAHIM S, SPRINGER ML. Impairment of endothelial function by inhalation of heat-not-burn tobacco aerosol. *Op Cit*

¹⁴⁰ NABAVIZADEH P, LIU J, HAVEL CM, et al. Vascular endothelial function is impaired by aerosol from a single iQOS HeatStick to the same extent as by cigarette smoke. *Op Cit*

exposições de 5 segundos ao longo de cinco minutos ao aerossol do iQOS, a FMD diminuiu em uma quantidade semelhante, 60%. A conclusão do estudo foi que o uso de um único *stick* do iQOS tem efeitos vasculares agudos semelhantes ao consumo de um cigarro convencional.

- Por fim, a exposição ao benzeno em usuários de PTAs provoca aumento da lipoproteína de baixa densidade, redução das células angiogênicas circulantes e aumento dos escores de risco cardiovascular¹⁴¹.

Câncer

Formação de Carcinógenos Térmicos: O aquecimento de umectantes como glicerol e propilenoglicol em temperaturas ≥ 215 °C nos PTAs origina quantidades significativas de formaldeído e acetaldeído, compostos reconhecidamente carcinogênicos.

Risco de Câncer de Bexiga: Foram identificados diversos biomarcadores de exposição na urina de usuários de PTAs especificamente associados ao câncer de bexiga. Entre esses, 11 substâncias pertencem ao Grupo 1 da IARC, categoria para a qual não existe nível seguro de consumo.

Impacto nas Células-Tronco Cancerígenas (CSCs): Estudos *in vitro* demonstraram que o extrato de fumaça dos PTAs induz a proliferação de células-tronco do câncer de pulmão e aumenta a expressão de marcadores de resistência a medicamentos e recorrência tumoral.

Transição Epitelial-Mesenquimal (EMT): A exposição ao aerossol dos PTAs induz a EMT, um processo biológico que favorece a progressão tumoral e a capacidade invasiva das células cancerígenas.

Perigo das Cápsulas de Sabor: A quebra das cápsulas (como mentol e frutas) eleva em até 8 vezes a concentração de Compostos Orgânicos Voláteis (VOCs). O mentol, especificamente, aumenta a permeabilidade pulmonar, facilitando a absorção de carcinógenos e retardando o metabolismo da nicotina.

Exposição ao Diacetil ("Popcorn lung"): A exposição à 2,3-butanodiona (diacetil) em PTAs excede em cerca de 3 vezes os limites de segurança do NIOSH. Além de causar a doença obstrutiva "pulmão de pipoca", o diacetil é

¹⁴¹ FRIED ND, GARDNER JD. Heat-not-burn tobacco products: an emerging threat to cardiovascular health. *Op Cit*

potencialmente carcinogênico por inalação, contribuindo para a indução de tumores respiratórios através da formação de adutos de DNA.

Inconsistência na Redução de Danos: Embora alguns biomarcadores melhorem na transição do cigarro comum para o PTA, a maioria (13 de 16 indicadores principais) não apresenta melhora ou até piora com o uso de PTAs, tornando os dados atuais insuficientes para garantir um risco reduzido de câncer de pulmão.

Profundidade da Inalação: Devido aos efeitos anestésicos e refrescantes das cápsulas, os fumantes de PTA tendem a realizar inalações mais profundas, aumentando a exposição sistêmica de substâncias tóxicas

Os PTAs contêm aditivos e umectantes também utilizados nos cigarros eletrônicos, podendo formar compostos tóxicos e carcinogênicos de forma semelhante. Anteriormente neste documento, foi destacado que os umectantes glicerol e propilenoglicol originaram quantidades significativas de formaldeído e acetaldeído em temperaturas ≥ 215 °C nos PTAs¹⁴².

Uma revisão aprofundada sobre os mecanismos de produção de câncer associado ao consumo de tabaco está fora do escopo deste texto, assim como a listagem de todas as substâncias do tabaco que podem estar envolvidas na gênese de câncer. Para isso, recomendamos duas revisões: a de Bjurlin et al.¹⁴³, que apresenta um quadro didático e a classificação de cada substância pela IARC, em usuários de cigarros eletrônicos, com foco em biomarcadores de câncer de bexiga; e uma revisão sistemática de literatura específica para PTAs¹⁴⁴ para identificar biomarcadores de exposição associados ao câncer de bexiga presentes na urina de usuários. Também foram comparados os níveis quantitativos de biomarcadores com aqueles observados em usuários de cigarros comburentes. Os biomarcadores de exposição dos usuários de PTAs estavam presentes em níveis mais baixos do que em usuários de cigarros comburentes, mas mais altos do que em pessoas que nunca fumaram. Assim, pode-se concluir que a magnitude do risco de

¹⁴² WANG P, CHEN W, LIAO J, et al. A Device-Independent Evaluation of Carbonyl Emissions from Heated Electronic Cigarette Solvents. Jeyaseelan S, ed. PLoS One. 2017;12(1):e0169811. doi:10.1371/journal.pone.0169811

¹⁴³ BJURLIN MA, MATULEWICZ RS, ROBERTS TR, et al. Carcinogen Biomarkers in the Urine of Electronic Cigarette Users and Implications for the Development of Bladder Cancer: A Systematic Review. Eur Urol Oncol. 2021;4(5):766-783. doi:10.1016/j.euo.2020.02.004

¹⁴⁴ SVENDSEN C, JAMES A, MATULEWICZ RS, et al. Carcinogenic biomarkers of exposure in the urine of heated tobacco product users associated with bladder cancer: A systematic review. Urol Oncol Semin Orig Investig. 2022;40(4):149-160. doi:10.1016/j.urolonc.2021.11.018

câncer de bexiga ainda é desconhecida (são necessários estudos de longo prazo com usuários de PTAs para estimar esse risco), mas diversos biomarcadores de exposição à carcinógenos da bexiga estão presentes na urina de usuários de PTAs, sendo 11 deles do grupo 1 do IARC, para o qual não há nível seguro de consumo dado o risco de câncer.

Anteriormente neste documento, foram descritos alguns PTAs com cápsulas (FC-HTPs) que incluem vários sabores, como mentol e frutas (por exemplo, manga, cereja, uva e laranja). As cápsulas de sabor podem fazer com que os fumantes inalem mais profundamente, devido aos seus efeitos de resfriamento, paralisia e analgesia. Além disso, o mentol aumenta a absorção dos componentes da fumaça do tabaco, a permeabilidade pulmonar e a ingestão de nicotina e carcinógenos, e também promove retardo do metabolismo da nicotina/cotina.¹⁴⁵

Lim et al.¹⁴⁶ avaliaram as quantidades de VOCs geradas por FC-HTPs, descobrindo que, quando as cápsulas dos cigarros FC-HNB foram quebradas, as concentrações totais de VOCs aumentaram até oito vezes. Os principais VOCs liberados após a quebra das cápsulas aromatizadas foram butirato de etila (I), acetato de isoamila (II) e limoneno (III). A exposição à 2,3-butanodiona (ou diacetil¹⁴⁷) excede em cerca de 3 vezes o limite máximo de ingestão diária estabelecido pelas diretrizes do National Institute for Occupational Safety & Health (NIOSH). O diacetil está relacionado com uma doença pulmonar chamada bronquiolite obliterante, conhecida popularmente nos EUA como "pulmão de pipoca" (*popcorn lung*). Exposições por inalação no local de trabalho ao agente aromatizante diacetil causaram doença obstrutiva irreversível das vias aéreas em trabalhadores anteriormente saudáveis. Mas não é só isso: o diacetil pode ser carcinogênico após a exposição por inalação¹⁴⁸. A citotoxicidade sustentada e a proliferação celular

¹⁴⁵ KIM HS, PACK EC, KOO YJ, et al. Quantitative analysis of menthol and identification of other flavoring ingredients in capsule cigarettes marketed in Korea. *Regul Toxicol Pharmacol.* 2018;92:420-428. doi:10.1016/j.yrtph.2018.01.002

¹⁴⁶ LIM D-H, AHMADI Y, KIM Y-H, KIM K-H. The extent of harmful volatile organic compounds released when smoking after breaking the flavor capsules of heat-not-burn (HNB) cigarette products. *Environ Res.* 2023;216:114501. doi:10.1016/j.envres.2022.114501

¹⁴⁷ NATIONAL LIBRARY OF MEDICINE. PubChem. 2,3-Butanedione. <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/biacetyl>

¹⁴⁸ AUSTRALIAN GOVERNMENT DEPARTMENT OF HEALTH. Acetylpropionyl and Diacetyl. Evaluation Statement [EVA00033]. 2022. Disponível em: <https://www.industrialchemicals.gov.au/sites/default/files/2022-01/EVA00033 - Evaluation statement - 14 January 2022 %5B2055 KB%5D.pdf>

resultantes da exposição crônica ao diacetil, em combinação com a formação relatada de adutos de DNA, provavelmente contribuem para a indução de tumores respiratórios. Os dados ainda não são suficientes para classificar esse produto químico quanto à carcinogenicidade.

Câncer de pulmão

O câncer de pulmão é o tipo mais comum e a principal causa de morte por câncer em todo o mundo¹⁴⁹- estima-se que houve 2,09 milhões de novos casos (11,6% do total de casos de câncer) e 1,76 milhão de mortes (18,4% do total de mortes por câncer) em 2018.

O câncer de pulmão se origina de células-tronco cancerígenas (*cancer stem cells, CSCs*), que constituem uma população menor de células em tumores e contribuem para a resistência a medicamentos e recorrência de câncer. Hirata et al.¹⁵⁰ investigaram os efeitos do extrato de fumaça de PTAs em CSCs de pulmão em linhas celulares de câncer de pulmão, descobrindo que os CSEs induziram a proliferação de CSCs de pulmão e aumentaram os níveis de expressão dos marcadores de células-tronco. Além disso, o CSE induziu a expressão da transição epitelial-mesenquimal (EMT) e a produção de citocinas. Esses resultados sugerem que os PTAs podem induzir CSCs de pulmão *in vitro*.

Braznell et al.¹⁵¹ examinaram os dados de biomarcadores existentes para avaliar o risco de câncer de pulmão causado pelos PTAs. O grupo de pesquisadores identificou todos os biomarcadores de exposição e possíveis danos medidos em estudos com PTAs e avaliou sua adequação com base nas características ideais para medir o risco de câncer de pulmão e o uso do tabaco. Foram sintetizados os efeitos dos PTAs nos biomarcadores mais adequados em fumantes de cigarros que passaram a usar PTAs e comparados com a continuação do consumo de cigarros comuns ou a interrupção do consumo. Dezesesseis dos oitenta e dois biomarcadores (7 de exposição e 9 de dano potencial) medidos em ensaios clínicos foram associados ao uso do

¹⁴⁹ BRAZNELL S, CAMPBELL J, GILMORE AB. What Can Current Biomarker Data Tell Us About the Risks of Lung Cancer Posed by Heated Tobacco Products? *Nicotine Tob Res.* 2023. doi:10.1093/ntr/ntad081

¹⁵⁰ HIRATA N, HORINOUCI T, KANDA Y. Effects of cigarette smoke extract derived from heated tobacco products on the proliferation of lung cancer stem cells. *Toxicol Reports.* 2022;9:1273-1280. doi:10.1016/j.toxrep.2022.06.001

¹⁵¹ BRAZNELL S, CAMPBELL J, GILMORE AB. What Can Current Biomarker Data Tell Us About the Risks of Lung Cancer Posed by Heated Tobacco Products?, *Op Cit*

tabaco e ao câncer de pulmão, correlacionados de forma dose-dependente com o tabagismo, modificáveis após a cessação, medidos dentro de um período de tempo apropriado e com resultados publicados. Três dos biomarcadores de exposição melhoraram significativamente em fumantes que mudaram para PTAs e não foram significativamente diferentes da cessação. Os 13 biomarcadores restantes não melhoraram - e, em alguns casos, pioraram com a mudança para PTAs - ou foram afetados de forma inconsistente nos estudos. Não havia dados adequados para estimar o risco de câncer de pulmão dos PTAs em não fumantes. Assim, a conclusão do estudo é que grande parte dos dados de biomarcadores existentes sobre os PTAs são inadequados para determinar o risco de câncer de pulmão causado pelos PTAs. Em particular, há uma escassez de dados sobre o risco absoluto de câncer de pulmão dos PTAs, que poderia ser obtido por meio de comparações (estudos epidemiológicos) com fumantes que pararam de fumar, indivíduos que nunca fumaram expostos ao SHA de PTAs e indivíduos que nunca fumaram cigarros convencionais e que começaram a usar PTAs.

Lesão do fígado (Hepatotoxicidade)

Wong et al.¹⁵² expuseram 92 ratos machos e 92 fêmeas a até 90 dias de aerossol de corrente principal de iQOS, fumaça de cigarros de pesquisa 3R4F (CC) ou ar ambiente (sham). Os animais de laboratório foram expostos por inalação somente pelo nariz durante 90 dias. Após esse período, os níveis de alanina aminotransferase (ALT, uma enzima liberada no sangue pelos hepatócitos durante a lesão das células do fígado) e o peso do fígado (medida sensível da hipertrofia hepatocelular) foram significativamente maiores com iQOS do que com CC nos ratos fêmeas. A vacuolização hepatocelular, um sinal de lesão hepática aguda, também foi significativamente aumentada em ratos fêmeas expostos ao iQOS, um efeito não observado em animais expostos ao CC.

Chun et al.¹⁵³ reviram dados clínicos em humanos que a PMI enviou à FDA e argumentam que os mesmos são motivos de preocupação, compilando um resumo dessas pesquisas em um artigo na revista *Tobacco Control*. Os autores

¹⁵² WONG ET, KOGEL U, VELJKOVIC E, et al. Evaluation of the Tobacco Heating System 2.2. Part 4: 90-day OECD 413 rat inhalation study with systems toxicology endpoints demonstrates reduced exposure effects compared with cigarette smoke. *Regul Toxicol Pharmacol*. 2016;81:S59-S81. doi:10.1016/j.yrtph.2016.10.015

¹⁵³ CHUN L, MOAZED F, MATTHAY M, CALFEE C, GOTTS J. Possible hepatotoxicity of iQOS. *Tob Control*. 2018;27(Suppl 1):s39-s40. doi:10.1136/tobaccocontrol-2018-054320

concluem que os dados pré-clínicos e clínicos da PMI constituem um padrão preocupante de possível hepatotoxicidade, especialmente considerando o curto período de exposição. Esses achados indicam que o iQOS apresenta uma toxicidade hepática inesperada, que não foi descrita com os cigarros convencionais.

O aumento da bilirrubina plasmática pode significar lesão hepática colestatia com comprometimento do fluxo biliar hepático, destruição acelerada de glóbulos vermelhos ou diminuição do metabolismo da bilirrubina. Após 5 dias de exposição ao iQOS, CCs ou abstinência do fumo, a bilirrubina plasmática foi elevada em 8,8% nos indivíduos expostos ao iQOS, em comparação com 0% dos fumantes de cigarros comuns e 2,6% dos abstêmios. Chun et al. continuam salientando os dados dos estudos da PMI: em outro estudo de 5 dias, o aumento médio da ALT foi maior com o iQOS do que com cigarros convencionais ou abstinência do fumo (4,5, 2,9 e 1,6 UI/L, respectivamente). E mais: em um outro estudo de 90 dias de exposição a iQOS mentolado, CCs mentolados ou abstinência do fumo, o único indivíduo que apresentou um aumento de grau 2 (moderado) na ALT foi o do grupo iQOS. Por fim, em outro estudo, a taxa de aumento de grau 1 (leve) na ALT após 60 dias de exposição foi mais alta com o iQOS, com 6,3%, em comparação com 0% para CC e 2,6% com abstinência do fumo. Chun & Calfee enviaram um comentário público à FDA sobre o pedido da PMI de comercializar o iQOS como um produto de tabaco de risco modificado. Nesse comentário acrescentam ainda outros aspectos relevantes: é possível que a exposição ao iQOS aumente ainda mais os riscos de hepatotoxicidade para usuários que ingerem medicamentos comuns, como acetaminofeno (e outros medicamentos que agem no citocromo P450), e substâncias como o álcool. Nesse sentido, as autoras citam as altas taxas de uso de álcool entre os fumantes¹⁵⁴.

¹⁵⁴ CHUN L, Calfee C. PMI's MRTP application for iQOS does not adequately evaluate potential for hepatotoxicity risk. 2017. Disponível em: <https://tobacco.ucsf.edu/pmi's-mrtp-application-iqos-does-not-adequately-evaluate-potential-liver-toxicity-risk>

15. Estudos ligados à indústria do tabaco, atratividade para os não fumantes, uso duplo e triplo e crenças errôneas suscitadas pela indústria

- I. Um estudo¹⁵⁵ publicado no final de 2018, a partir de uma pesquisa de artigos realizada na base PubMed/Medline em fevereiro de 2018, evidenciou que em 100 artigos identificados sobre PTAs no período 2008-2018, 75 tinham autores afiliados ou vinculados à indústria do tabaco. Quatro artigos epidemiológicos encontrados relatavam que o tabaco aquecido era usado em 10 a 45% dos casos por não fumantes de cigarros convencionais, uma preocupante demonstração da existência de conflitos de interesse que nem sempre são expostos com transparência pelos autores, e podem ter como consequência uma influência indevida na comunidade científica e na disseminação de dados enviesados junto à população.
- II. As publicações sobre PTAs na literatura biomédica de janeiro de 2017 a março de 2022 também foram dominadas por estudos/pessoas afiliados à indústria do tabaco.¹⁵⁶ Os pesquisadores realizaram pesquisas sistemáticas usando as bases PubMed e Ichushi-Web, nas línguas inglês e japonês, respectivamente, publicados até 15 de março de 2022. No total, foram identificados 134 estudos, sendo que 87 (64,9%) eram afiliados à indústria do tabaco. Nenhum dos estudos identificados investigou desfechos clinicamente relevantes, como a ocorrência de doenças. Os usuários de PTAs tendem a considerá-los como produtos alternativos de tabaco menos prejudiciais do que o cigarro comburentes, e mais da metade das publicações reforçavam esse conceito errôneo, dizendo que o uso de tabaco aquecido seria menos danoso para a saúde.
- III. Em consonância com esses achados, uma revisão sistemática¹⁵⁷ utilizando o método PRISMA, foi realizada em maio de 2019, sobre “conhecimento (*awareness*), uso do iQOS e saúde pública”. Foram selecionados 15

¹⁵⁵ DAUTZENBERG B, DAUTZENBERG M-D. Le tabac chauffé : revue systématique de la littérature. Rev Mal Respir. 2019;36(1):82-103. doi:10.1016/j.rmr.2018.10.010

¹⁵⁶ SUZUKI H, AONO N, ZHANG Y, et al. Comparison of Publications on Heated Tobacco Products With Conventional Cigarettes and Implied Desirability of the Products According to Tobacco Industry Affiliation: A Systematic Review. Nicotine Tob Res. Published online November 10, 2023:ntad205. doi:10.1093/ntr/ntad205

¹⁵⁷ RATAJCZAK A, JANKOWSKI P, STRUS P, FELESZKO W. Heat Not Burn Tobacco Product—A New Global Trend: Impact of Heat-Not-Burn Tobacco Products on Public Health, a Systematic Review. Int J Environ Res Public Health. 2020;17(2):409. doi:10.3390/ijerph17020409

estudos de três bancos de dados (Cochrane, PubMed e Embase), sendo 14 estudos independentes. Mais jovens adultos fumantes atuais relataram estar cientes, interessados em experimentar e propensos a experimentar produtos de tabaco aquecido. Preocupantemente, o interesse em experimentar PTAs também estava presente entre os não fumantes, sendo a suscetibilidade a experimentar iQOS (25,1%), maior do que a dos cigarros tradicionais (19,3%).

- IV. A situação explicitada acima também foi identificada na Itália, um dos primeiros países em que o iQOS foi introduzido. Em 2017, Liu et al.¹⁵⁸ realizaram uma pesquisa com 3086 indivíduos selecionados por meio de amostragem em vários estágios para serem representativos da população italiana em geral com idade ≥ 15 anos (52,4 milhões de habitantes). Um em cada cinco (19,5%) entrevistados conheciam o iQOS, 1,4% já o haviam experimentado e 2,3% pretendiam experimentá-lo. Os 1,4% que já haviam experimentado correspondem a 739 000 italianos, incluindo 329.000 indivíduos que nunca tinham fumado antes. Ou seja, o número absoluto de não fumantes que já experimentou o iQOS na Itália é comparável ao de fumantes atuais. Portanto, não há como se falar em redução de danos, e sim ampliação dos mesmos, pois uma população que nunca havia fumado antes, comparável ao número de fumantes, passou a usar PTAs - um potencial de dobrar a população de fumantes do país. Além disso, outros 1.205.000 adultos italianos, incluindo 619.000 não fumantes (ou seja, nunca ou ex-fumantes), expressaram sua intenção de experimentar o iQOS no futuro.
- V. O estudo "Japan Society and New Tobacco Internet Survey" (JASTIS),¹⁵⁹ um estudo longitudinal de coorte pela internet, investiga a percepção, a atitude e o uso de PTAs, cigarros eletrônicos e produtos de tabaco convencionais no Japão. O uso de iQOS entre adultos japoneses aumentou rapidamente, de 0,3% em 2015 para 3,6% em 2017. Entre os fatores associados ao aumento da prevalência do uso de iQOS no Japão, foram identificadas como chave as estratégias de divulgação do produto em um programa de televisão popular. Em 2018 foram obtidos dados

¹⁵⁸ LIU X, LUGO A, SPIZZICHINO L, TABUCHI T, PACIFICI R, GALLUS S. Heat-not-burn tobacco products: concerns from the Italian experience. *Tob Control*. 2018;28:113-114. doi:10.1136/tobaccocontrol-2017-054054

¹⁵⁹ TABUCHI T, SHINOZAKI T, KUNUGITA N, NAKAMURA M, TSUJI I. Study Profile: The Japan "Society and New Tobacco" Internet Survey (JASTIS): A Longitudinal Internet Cohort Study of Heat-Not-Burn Tobacco Products, Electronic Cigarettes, and Conventional Tobacco Products in Japan. *J Epidemiol*. 2019;29(11):444-450. doi:10.2188/jea.JE20180116

adicionais em um estudo transversal, a Pesquisa Internacional de Controle do Tabaco (ITC) de 2018 (Wave 1) da International Tobacco Control (ITC) Japan Survey, baseada na web e realizada com 4.500 pessoas, incluindo 658 usuários atuais de PTAs, dos quais 549 fumavam também cigarros convencionais (uso dual) e 109 eram ex-fumantes de CCs. Os motivos mais comuns para o uso regular de PTAs foram: crenças de que eles seriam menos prejudiciais do que os cigarros para si mesmos (90,6%) ou para os outros (86,7%), prazer (76,5%) e aceitação social (74,4%). Mais da metade dos fumantes atuais (55,1%) relatou usar PTAs porque acreditavam que esses produtos poderiam ajudá-los a parar de fumar. Além disso, 52% dos fumantes atuais relataram usar PTAs para substituir parte dos cigarros que fumavam para que não precisassem parar de fumar completamente, mostrando que o uso dual é o padrão de consumo mais comum. Prevalência do uso "atual" de PTAs no Japão em 2020 atingiu 10,9%¹⁶⁰ (foi reportada pelo estudo JASTIS).

- VI. Um estudo japonês¹⁶¹ avaliou a percepção de nocividade dos PTAs e identificou os fatores explicativos associados à percepção deles como menos prejudiciais que os CCs - no Japão, os PTAs são promovidos pela indústria do tabaco como produtos de risco reduzido, apesar da falta de provas para esta afirmação. Foi feita uma análise descritiva e regressão logística ponderada para examinar a relação entre fatores explicativos (por exemplo, características individuais, status socioeconômico e fontes confiáveis de informações sobre câncer) e a percepção dos PTAs como menos prejudiciais. Entre 3.420 participantes (taxa de resposta: 35,2%), as proporções daqueles que consideravam os PTAs menos prejudiciais foram de 40,3% para usuários e 18,3% para não usuários de tabaco. Para os participantes de 20 a 39 anos, as proporções foram 49,9% e 30,4%, respectivamente. Entre os 1.160 respondentes não tabagistas familiarizados com os PTAs, o sexo masculino, a idade inferior a 39 anos e menor escolaridade foram fatores associados à percepção dos dispositivos de tabaco aquecido como menos prejudiciais. Os autores concluem que profissionais de saúde e outros envolvidos em questões de Saúde Pública

¹⁶⁰ ODANI S, TABUCHI T. Prevalence of heated tobacco product use in Japan: the 2020 JASTIS study *Tobacco Control* 2022;31:e64-e65. <https://doi.org/10.1136/tobaccocontrol-2020-056257>

¹⁶¹ MOMOSAKA T, SAITO J, OTSUKI A, et al. Associations of individual characteristics and socioeconomic status with heated tobacco product harmfulness perceptions in Japan: A nationwide cross-sectional study (INFORM Study 2020). *J Epidemiol*. Published online 2024;JE20230177. doi:10.2188/jea.JE20230177

“devem fornecer as evidências mais recentes sobre a nocividade dos PTAs na sua prática diária”.

- VII. A Coreia do Sul é o segundo maior mercado de produtos de tabaco aquecido do mundo, depois do Japão.¹⁶² Três meses após a introdução do iQOS no país, Kim et al.¹⁶³ realizaram uma pesquisa online com 228 jovens adultos com idades entre 19 e 24 anos, revelando que 87 participantes (38,1%) conheciam o iQOS, 13 (5,7%) já tinham usado e 8 (3,5%) eram usuários atuais. Todos os usuários atuais de iQOS eram usuários triplos (CCs, PTAs e cigarros eletrônicos). Não havia usuários somente do iQOS e um usuário do iQOS era um indivíduo que nunca fumara CC. As vendas de PTAs na Coreia do Sul aumentaram rapidamente desde sua introdução, representando 10,6% do mercado total de tabaco em 2020. Foram obtidos dados transversais de 1.815 adultos (maiores de 19 anos) que participaram da Pesquisa Internacional de Controle do Tabaco (ITC) de 2020 na Coreia do Sul¹⁶⁴, dos quais 1.650 eram consumidores de PTAs (aqueles que relataram fumar cigarros e usar PTAs \geq semanalmente) e 165 eram consumidores exclusivos de PTAs (usando HTPs \geq semanalmente) que eram ex-fumantes ou fumantes ocasionais (fumando cigarros $<$ semanalmente). Foi solicitado aos entrevistados que informassem o(s) motivo(s) pelo(s) qual(is) eles usavam PTAs. Os motivos mais comuns para iniciar o uso de PTAs entre todos os consumidores foram curiosidade (58,9%), familiares e amigos usando (45,5%) e o fato de gostar da tecnologia dos PTAs (35,9%). Os motivos mais comuns para o uso regular foram que eles eram menos malcheirosos do que os cigarros (71,3%), a percepção de que os PTAs seriam menos prejudiciais à própria saúde do que os cigarros comuns (48,6%) e a redução do estresse (47,4%). Ademais, 35,4% dos consumidores de PTAs relataram fazer uso para “parar de fumar”, enquanto 14,7% queriam reduzir o consumo de CCs.
- VIII. Há ainda um outro estudo coreano que merece menção, intitulado “*Heated tobacco products: cigarette complements, not substitutes*” (PTAs:

¹⁶² SEO HG, XU SS, LI G, et al. Reasons for Initiation and Regular Use of Heated Tobacco Products among Current and Former Smokers in South Korea: Findings from the 2020 ITC Korea Survey. *Int J Environ Res Public Health*. 2023;20(6):4963. doi:10.3390/ijerph20064963

¹⁶³ KIM J, YU H, LEE S, PAK Y-J. Awareness, experience and prevalence of heated tobacco product, IQOS, among young Korean adults. *Tob Control* 2018;27:s74-s77. doi: 10.1136/tobaccocontrol-2018-054390. Epub 2018 Aug 29

¹⁶⁴ SEO HG, XU SS, LI G, et al. Reasons for Initiation and Regular Use of Heated Tobacco Products among Current and Former Smokers in South Korea: Findings from the 2020 ITC Korea Survey. *Op Cit*

complementos do cigarro convencional, não substitutos - em tradução livre)¹⁶⁵. O estudo reporta dados da Pesquisa de Saúde Comunitária da Coreia de 2018 (*2018 Korea Community Health Survey*) de uma divisão provincial coreana, que inclui 11 cidades e 14 condados. Foram 21.100 participantes, entre os quais os autores estimaram a proporção de usuários atuais de PTAs e examinaram seus padrões de tabagismo em relação ao uso de CCs. Um modelo de regressão logística multinomial foi usado para avaliar os fatores relacionados ao uso de PTAs. A proporção de usuários atuais de PTAs (uso nos últimos 30 dias) foi de 2,13%. Desses usuários atuais, 96,25% eram usuários duplos de cigarros. A razão de chances ajustada (AOR) para o uso atual de PTAs aumentou proporcionalmente com a frequência e a quantidade de consumo de CCs.

- IX. Outros investigadores realizaram uma pesquisa sistemática da literatura utilizando a metodologia PRISMA para identificar estudos sobre os efeitos adversos à saúde dos PTAs,¹⁶⁶ publicados apenas em língua inglesa, de 2015 a fevereiro de 2021, utilizando as bases de dados PubMed, Scopus, Elsevier e ClinicalKey. Foram identificados 502 artigos, sendo a publicação final baseada em 25 estudos (tanto independentes quanto patrocinados pelo setor de tabaco). Os autores destacaram que a exposição ao iQOS altera a função mitocondrial, o que pode agravar ainda mais a inflamação e o remodelamento das vias aéreas, além de estar associada ao câncer de pulmão. Outro aspecto salientado foi a preocupação dos autores em não fumantes passarem a utilizar os PTAs.

¹⁶⁵ HWANG JH, RYU DH, PARK S-W. Heated tobacco products: Cigarette complements, not substitutes. *Drug Alcohol Depend.* 2019;204:107576. doi:10.1016/j.drugalcdep.2019.107576

¹⁶⁶ 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;18(12). doi:10.3390/ijerph18126651

16. Conclusão

Os PTAs trazem muitos riscos à saúde que já estão documentados. Outros serão descortinados apenas após décadas de uso. Os agentes reguladores de PTAs (Anvisa no Brasil) devem considerar e compreender que mesmo a introdução de produtos genuinamente menos arriscados do que os cigarros (o que, como visto, não é o caso dos PTAs) pode levar a uma maior carga de doença e mortalidade a nível populacional se forem consumidos por elevado número de pessoas que nunca teriam fumado cigarros convencionais.

Todas as evidências aqui compiladas e sistematizadas vão ao encontro das recomendações da OMS. Embora ainda existam várias incógnitas sobre os PTAs, incluindo a quantificação precisa do risco de vários desfechos advindos do uso desses produtos, a iniciação do uso por crianças e adolescentes, e também por pessoas que nunca foram fumantes, têm aumentado rapidamente em muitos países. Parte disso se deve a tentativas de parar de fumar, mas as evidências não sustentam a conclusão de que os DEFs, conforme usados como produtos de consumo (não terapêuticos) em condições reais, sejam eficazes para a cessação do tabagismo em nível populacional. Estudo longitudinal no Japão¹⁶⁷ confirmou que os PTAs não ajudam os fumantes a pararem de fumar nem evitam recaídas - pelo contrário, o uso de PTAs foi significativamente associado a uma menor probabilidade de cessação ≥ 1 mês entre aqueles que relataram ter usado métodos baseados em evidências: razão de prevalência ajustada (APR) =0,61. PTAs não são recomendados para o tratamento do tabagismo, são produtos de consumo com riscos à saúde e não substituem métodos eficazes de cessação já disponíveis.

Encerramos citando parte do abstract de um artigo recém-publicado de Daniel Thomas:¹⁶⁸

"O tabaco aquecido é apresentado pela indústria do tabaco como uma alternativa eficaz e segura aos cigarros. Mesmo que as quantidades de compostos nocivos emitidos pelos PTAs fossem (todas -adendo nosso) menores do que as encontradas na fumaça do cigarro, essa redução na exposição não pode

¹⁶⁷ ODANI S, TSUNO K, AGAKU It, TABUCHI T. Heated tobacco products do not help smokers quit or prevent relapse: A longitudinal study in Japan. *Op Cit*

¹⁶⁸ THOMAS D. Le tabac chauffé est-il un outil de réduction des risques? *Santé Publique (Paris)*. 2023;Vol. 35(5):61-67. doi:10.3917/spub.pr1.0023

ser equiparada a uma redução no risco: nenhum estudo forneceu evidências de que a troca de cigarros convencionais por PTAs reduza o risco de doenças relacionadas ao tabaco. Os PTAs não podem ser considerados como um produto para parar de fumar e foram até mesmo projetados como um produto para iniciar ou retornar ao consumo de tabaco. A promoção desses produtos se baseia, por um lado, nos dados de estudos internos em contradição com os de estudos independentes e, por outro lado, ilegalmente, em redes sociais e comunicações em contradição com as declarações das autoridades reguladoras. O PTA é uma nova isca oferecida pela indústria do tabaco, com o objetivo de manter seus lucros em um mundo que está se afastando dos cigarros tradicionais".

