

UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO
FACULDADE DE CIÊNCIAS FARMACÊUTICAS
Curso de Graduação em Farmácia-Bioquímica

Revisão crítica do uso do tabaco aquecido (*heat-not-burn*) no contexto da redução de danos

Isabela Lie Mizoguti

Trabalho de Conclusão de Curso de Farmácia-Bioquímica da Faculdade de Ciências Farmacêuticas da Universidade de São Paulo.

Orientador:

Prof. Dr. Maurício Yonamine

São Paulo

2020

SUMÁRIO

LISTA DE ABREVIATURAS.....	3
LISTA DE FIGURAS	4
LISTA DE TABELAS	4
1. INTRODUÇÃO	6
1.1 Tabagismo	6
1.1.1 Panorama geral e epidemiologia.....	6
1.1.2 Doenças relacionadas	9
1.1.3 Tabagismo no Brasil	10
1.2. Produtos de tabaco aquecido <i>Heat-not-Burn</i>	12
1.2.1 Toxicidade relacionada	15
1.2.3 Perfil de uso.....	16
1.2.4 Contexto dos produtos <i>Heat-not-Burn</i> no Brasil	17
2. OBJETIVOS	18
3. MATERIAIS E MÉTODOS.....	18
4. RESULTADOS E DISCUSSÃO.....	18
4.1 Estimativas de redução de riscos	18
4.2 Perfil de uso	19
4.3 Impactos Econômicos	21
4.4 Níveis de nicotina e emissões	23
4.4.1 Níveis de nicotina nos <i>heatsticks</i>	23
4.4.2 Níveis de nicotina nas emissões de HNB.....	23
4.4.3 Emissão de compostos prejudiciais ou potencialmente prejudiciais (HPHC)	24
4.4.4 Recomendações de organizações internacionais	28
4.4.5 Possíveis impactos no Brasil	29
5. CONCLUSÃO	31
6. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS	32
7. ANEXOS	37

LISTA DE ABREVIATURAS

AHI - Índice de risco de asma

AMB - Associação Médica Brasileira

Anvisa - Agência Nacional de Vigilância Sanitária

AVC - Acidente vascular cerebral

BAT - *British American Tobacco*

CO - Monóxido de carbono

DCTN - Doença crônica não transmissível

DEF - Dispositivo eletrônico para fumar

DPOC - Doença pulmonar obstrutiva crônica

ERS - *European Respiratory Society*

EUA - Estados Unidos da América

FDA - *Food and Drug Administration*

GBD - *Global Burden of Disease*

HCI - *Health Canada Intense*

HNB - *Heat-not-Burn*

HPHC - *Harmful and Potentially Harmful Constituents*

IBGE - Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística

INCA - Instituto Nacional de Câncer

ISO - *International Organization for Standardization*

JTI - *Japan Tobacco International*

OEHHA - *California Office of Environmental Health Hazard Assessment*

OMS - Organização Mundial da Saúde

PMI - *Philip Morris International*

PNCT - Política Nacional de Controle do Tabaco

RJR - *RJ Reynolds Tobacco Company*

WHO - *World Health Organization*

LISTA DE FIGURAS

Figura 1. Número de mortes no mundo separados por causa no ano de 2017 (IHME, 2017; WHO 2019).....	7
Figura 2. Número de mortes por fator de risco no mundo medido em todas as idades e gêneros, em 2017. Adaptado: IHME, 2017.	8
Figura 3. Taxa de mortes por fumo por idade, no mundo em 2017. As taxas de mortes são medidas como o número de mortes precoces devido ao fumo a cada 100.000 indivíduos em um dado grupo demográfico. Adaptado: IHME, 2017.	8
Figura 4. Prevalência de tabagismo entre homens e mulheres no Brasil. Fonte: INCA, 2019.	12
Figura 5. Linha do tempo de produtos de tabaco aquecido. Lançamento e retirada do mercado. Fonte: WHO, 2018.	13
Figura 6. Lançamento e retirada do mercado da geração inicial de produtos de tabaco aquecido. Fonte: WHO, 2018.	13
Figura 7. Dispositivos de tabaco aquecido. (A) IQOS da Philip Morris International. B) glo da British American Tobacco. C) iFuse da British American Tobacco. D) Ploom TECH da Japan Tobacco Inc.	15
Figura 8. Propaganda do IQOS no topo de uma prateleira de uma loja de conveniência coreana afirmando “IQOS reduz substâncias prejudiciais por aproximadamente 90% em média comparado a um cigarro convencional vendido no mercado coreano”. Fonte: KIM, 2018.	21
Figura 9. Carbonização do plugue do tabaco e derretimento do filtro de filme polimérico. Adaptado: Davis et al., 2018.	27

LISTA DE TABELAS

Tabela 1. Evolução das localizações de câncer com relação casual com o tabagismo. Fonte: FILHO et al., 2010.	10
Tabela 2. Prevalência de consumo de tabaco no Brasil e no Estado de São Paulo, em homens e mulheres, em diferentes períodos. Fonte: FILHO, 2010.	11
Tabela 3. Produtos de tabaco aquecido: países permitidos. Fonte: WHO, 2018; BAT, 2017.	14

RESUMO

MIZOGUTI, I.L. **Revisão crítica do uso do tabaco aquecido (*heat-not-burn*) no contexto da redução de danos.** 2020. no. 961/19. Trabalho de Conclusão de Curso de Farmácia-Bioquímica. Faculdade de Ciências Farmacêuticas. Universidade de São Paulo. São Paulo.

Palavras-chave: *heat-not-burn*, tabaco aquecido, IQOS, tabagismo, cigarro, redução de danos, nicotina.

INTRODUÇÃO: considerada doença crônica não transmissível, o tabagismo está relacionado a diversas doenças, entre elas a dependência à nicotina, diferentes tipos de câncer e doenças cardiovasculares. A grande preocupação com esse tema levou ao desenvolvimento de alternativas para o consumo do tabaco, dentre eles o tabaco aquecido - *Heat-Not-Burn* (HnB) - visando teoricamente a redução de danos, uma vez que o modo mais comum de consumo de tabaco é o cigarro convencional, responsável pela emissão de fumaça com alto teor de tóxicos. Deste modo é essencial que haja estudos aprofundados com a finalidade de esclarecer os impactos e riscos relacionados ao esse uso alternativo.

OBJETIVO: reunir informações sobre os produtos de tabaco aquecido (*Heat-not-Burn*) no contexto de redução de danos comparando com o uso do cigarro convencional; levantar dados de toxicidade, estatísticos e epidemiológicos onde o uso é liberado, permitindo a identificação dos impactos do uso dos HnBs.

MATERIAIS E MÉTODOS: revisão bibliográfica de artigos e periódicos publicados até 2020 nas bases de dados eletrônicas, utilizando as palavras-chave: *heat-not-burn*, *IQOS*, *tabagism*, *smoke cigarettes* e *heat tobacco products*.

RESULTADOS: os dispositivos de tabaco aquecido apresentam menores quantidades de emissões de compostos prejudiciais em relação ao cigarro convencional, uma vez que não geram fumaça proveniente da combustão do tabaco. Apesar disso, entregam quantidades semelhantes de nicotina e outras substâncias em maiores quantidades que podem ser nocivas. O perfil de usuário para esses produtos é em sua maioria duplo, ou seja, combina o HnB com cigarro convencional.

CONCLUSÃO: a redução de danos proporcionada pelos dispositivos HnB não é efetiva, uma vez que nenhum produto de tabaco é seguro à saúde. O uso dos HnBs não irá cessar o fumo, alimentará a dependência à nicotina e será um produto complementar ao cigarro convencional. A sua regulamentação requer medidas de controle de comercialização, propaganda e acesso para evitar o aumento da prevalência do tabagismo.

1. INTRODUÇÃO

1.1 Tabagismo

1.1.1 Panorama geral e epidemiologia

O tabagismo é considerado doença crônica não transmissível (DCNT) causada pela dependência à nicotina presente nos produtos à base de tabaco, e também uma doença pediátrica, uma vez que 80% dos fumantes no mundo começam a fumar antes dos 18 anos e no Brasil, 20% dos fumantes começaram a fumar antes dos 15 anos de idade (INCA, 2019; INCA, 2014). O consumo do tabaco pode ocorrer através do fumo, inalação, aspiração e mastigação, sendo o fumo, a forma mais difundida do seu uso (INCA, 2019).

Durante o século XX, o tabagismo matou aproximadamente 100 milhões de pessoas em países hoje considerados ricos (JHA, 2009). Hoje, as consequências negativas do tabagismo transitam de países de maior renda para os países de média e baixa renda, de maneira que as estimativas de mortes relacionadas ao tabagismo durante o século XXI estão em torno de um bilhão (MATHERS & LONCAR, 2006; JHA & PETO, 2014).

De acordo com o estudo publicado pela Organização Mundial da Saúde (OMS) em 2019, a epidemia do tabaco é um dos maiores problemas de saúde pública que a sociedade já enfrentou, matando mais de 8 milhões de pessoas ao ano no mundo. Aproximadamente 7 milhões dessas mortes são resultado do consumo direto do tabaco, enquanto 1,2 milhão é resultado de fumantes passivos expostos à fumaça. Em termos comparativos, o número de óbitos de fumantes passivos é equivalente ao número de pessoas mortas em acidentes de trânsito (Figura 1). Cerca de 860 milhões de fumantes no mundo vivem em países de baixa e média renda, nos quais a mortalidade causada por doenças relacionadas ao tabagismo são maiores. Além disso, nesses mesmos países o consumo de tabaco representa em média 10% das despesas domésticas totais, ou seja, há redução do orçamento familiar para custos com saúde, alimentação, educação e segurança, por exemplo (WHO, 2019).

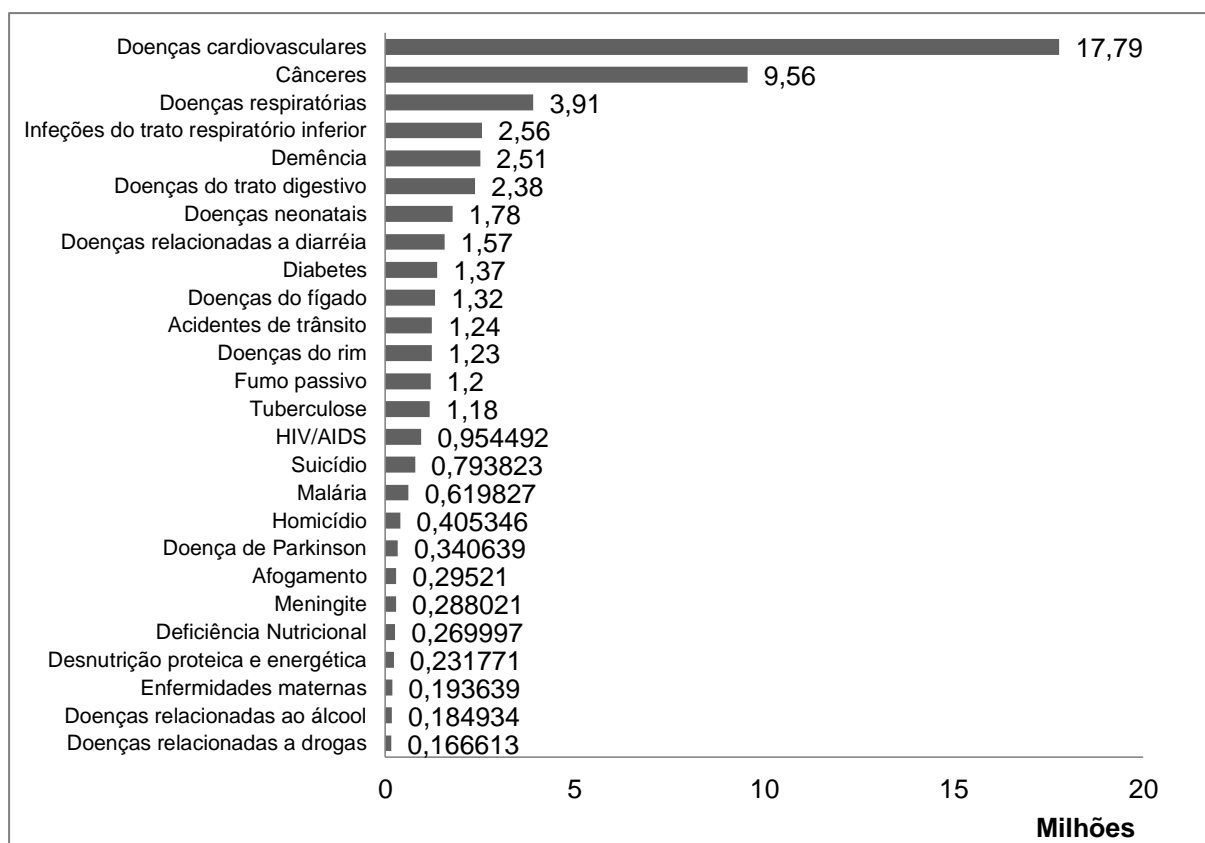


Figura 1. Número de mortes no mundo separados por causa no ano de 2017 (IHME, 2017; WHO 2019).

O *Global Burden of Disease* (GBD), estudo global de causas e fatores de risco para mortes e doenças publicado no jornal *The Lancet*, estimou em seu estudo mais recente de 2017 que o fumo foi a segunda maior causa de mortes no mundo, sendo responsável por 7,1 milhões de mortes, atrás apenas da alta pressão sanguínea, responsável por 10,44 milhões de mortes (Figura 2). Além disso, fumar também é um fator de risco para muitas das principais doenças que mais matam no mundo, incluindo câncer de pulmão e outros tipos de câncer, doenças do coração e respiratórias. Em 2017, 13% das mortes foram resultados diretos do fumo e outros 2% foram resultados de fumo passivo, ou seja, 15% de todas as mortes do mundo estão relacionadas ao tabagismo (IHME, 2017).

As maiores taxas de mortalidade causadas pelo fumo estão na Ásia e no Leste europeu. Nestes locais, de cada 100.000 pessoas, aproximadamente 100 a 150 pessoas morrem como consequência do fumo, contrário das demais regiões onde esta taxa está entre 25 a 75 pessoas a cada 100.000. Quando se observa a taxa de mortalidade por grupo de faixa etária, a população idosa é a mais afetada.

Em uma população de 100.000 indivíduos com 70 anos ou mais, aproximadamente 842 mortes precoces são relacionadas ao fumo (Figura 3) (IHME, 2017).

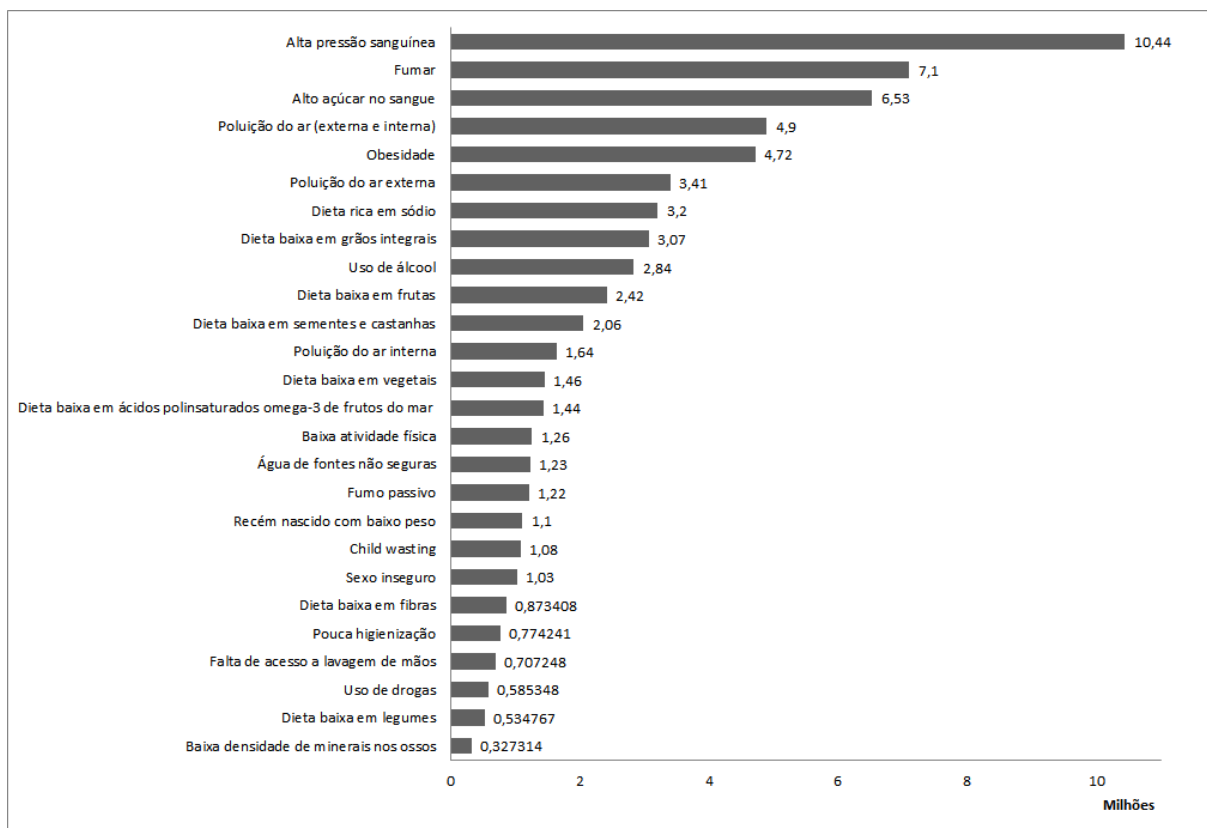


Figura 2. Número de mortes por fator de risco no mundo medido em todas as idades e gêneros, em 2017. Adaptado: IHME, 2017.

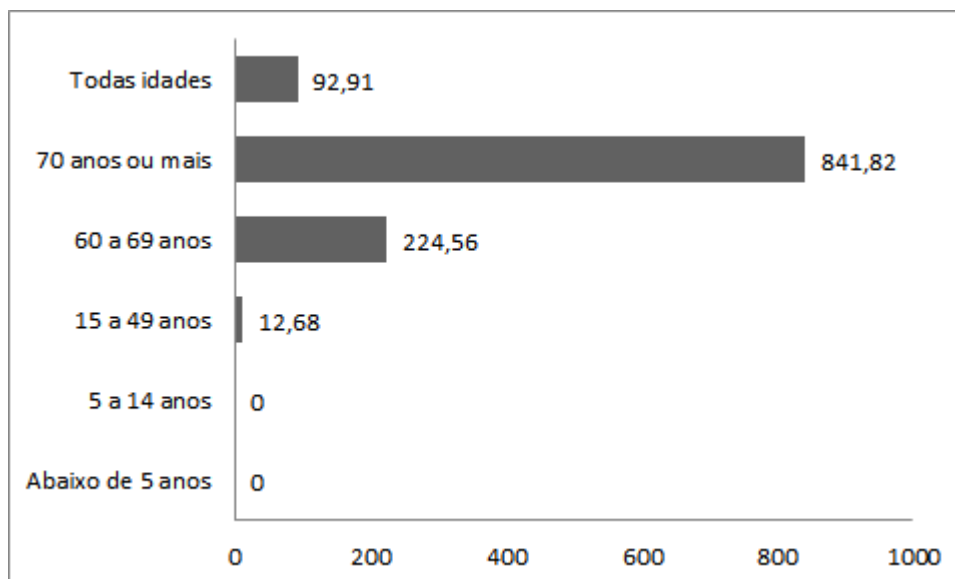


Figura 3. Taxa de mortes por fumo por idade, no mundo em 2017. As taxas de mortes são medidas como o número de mortes precoces devido ao fumo a cada 100.000 indivíduos em um dado grupo demográfico. Adaptado: IHME, 2017.

No mundo, a perda de produtividade e despesas associadas ao consumo do tabaco chegam a 1,4 trilhão de dólares por ano, enquanto no Brasil esta perda é de R\$56,9 bilhões ao ano. De acordo com o Ministério da Saúde, desse total, R\$ 39,4 bilhões são com custos médicos diretos e R\$ 17,5 bilhões com custos indiretos, decorrentes da perda de produtividade, provocadas por morte prematura ou por incapacitação de trabalhadores (ONU, 2018).

Reportado pela OMS, no ano de 2016 existiam no mundo cerca de 1,1 bilhão de fumantes adultos e 367 milhões de indivíduos eram usuários de produtos derivados do tabaco que não produzem fumaça. Em comparação ao ano 2000, o número absoluto de fumantes se manteve praticamente o mesmo, apesar da porcentagem em relação à população mundial ter diminuído de 27% para 20%. Em 2000, 43% dos homens com 15 anos ou mais eram fumantes, enquanto para as mulheres esse valor foi igual a 11%. Já no ano de 2015 o número de homens fumantes caiu para 34% e o número de mulheres para 6% (OPAS, 2018).

1.1.2 Doenças relacionadas

O consumo de cigarros e de outros produtos derivados de tabaco está relacionado com aproximadamente 50 doenças, dentre elas doenças no trato respiratório, doenças cardiovasculares e diversos tipos de câncer. O tabagismo é responsável pelos seguintes cânceres: leucemia mieloide aguda; câncer de bexiga; câncer de pâncreas; câncer de fígado; câncer do colo do útero; câncer de esôfago; câncer nos rins; câncer de laringe (cordas vocais); câncer de pulmão; câncer na cavidade oral (boca); câncer de faringe (pescoço); câncer de estômago (CENTERS, 2019). Na Tabela 1 é possível verificar os tipos de tumores associados ao tabagismo (FILHO, 2010). Vale ressaltar também que existem danos vinculados à presença da nicotina como a dependência, considerada uma doença de risco maior, e alguns estudos revelam que a mesma está relacionada com doença cardíaca coronariana subjacente (PAUMGARTTEN, 2018).

É estimado que cerca de 157 mil pessoas morrem precocemente devido às doenças causadas pelo tabagismo no Brasil (INCA, 2019). O maior peso é dado pelo câncer, doença cardíaca e doença pulmonar obstrutiva crônica (DPOC) (INCA, 2018). Das mortes anuais causadas pelo uso do tabaco: 34.999 mortes correspondem a doenças cardíacas; 31.120 mortes por DPOC; 26.651 por outros

cânceres; 23.762 por câncer de pulmão; 17.972 mortes por tabagismo passivo; 10.900 por pneumonia e 10.812 por acidente vascular cerebral (AVC) (PINTO, 2017).

Publicação (Ano)	Tumores para os quais há evidências suficientes
Doll & Hill (1957)	Pulmão
Doll & Peto (1981)	Pulmão, boca, faringe, laringe e esôfago, pâncreas, rins, bexiga
IARC Monographs, Volume 38 (IARC 1986)	Trato respiratório, trato digestivo superior, pâncreas, pélvis renal, bexiga
IARC Monographs, Volume 83 (IARC 2004)	Pulmão, boca, naso-, oro-, e hipofaringe, cavidade nasal e seios paranasais, laringe, esôfago (adeno e espinocelular), estômago, pâncreas, fígado , rins (corpo e pélvis), uretra , bexiga, colo uterino, medula óssea
IARC Monographs, Volume 100, parte E, 2010 (Secretan et al. 2009)	Pulmão, boca, naso-, oro-, e hipofaringe, cavidade nasal e seios paranasais, laringe, esôfago (adeno e espinocelular), estômago, colorretal , pâncreas, fígado, rins (corpo e pélvis), uretra , bexiga, colo uterino, ovário (mucinoso) , medula óssea (leucemia mieloide)

Em negrito os tumores acrescentados a cada nova avaliação.

Tabela 1. Evolução das localizações de câncer com relação casual com o tabagismo. Fonte: FILHO et al., 2010.

1.1.3 Tabagismo no Brasil

A identificação de fatores determinantes para iniciação e da interrupção do tabagismo é necessária para o planejamento de ações específicas para o controle do tabaco. Desta forma, foram realizados diversos estudos para avaliar a dimensão do consumo do tabaco no Brasil, que incluem a coleta de dados sobre a extensão, padrão de consumo, determinantes e consequências do consumo de produtos de tabaco, além da exposição passiva aos seus resíduos. A partir dessas informações, foi possível o desenvolvimento de políticas para o controle de tabagismo, como o aumento dos impostos específicos sobre o cigarro, imagens de advertência, restrição de publicidade, leis sobre meio ambiente, leis de acesso de jovens, incentivo a tratamento e leis municipais sobre uso do cigarro em ambientes públicos (INCA, 2019).

No ano de 1989 o percentual de tabagismo na população acima de 18 anos no Brasil representava 34,8%, contudo, este número é reduzido continuamente

como consequência da Política Nacional de Controle do Tabaco (PNCT), implementada pelo Instituto Nacional de Câncer (INCA), de modo que em 2013, apenas 14,7% da população adulta era fumante (INCA, 2019). O Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística (IBGE) juntamente ao Instituto Nacional de Câncer lideraram, no ano de 2008, um inquérito sobre o tabagismo na população acima dos 15 anos no período de 1989 a 2008 que apresentou como resultado a diminuição da prevalência de fumantes, tanto para o sexo masculino, quanto para o sexo feminino, conforme Tabela 2 (FILHO, 2010).

População/Ano	Faixa etária	Referência	Prevalência	
			Homens	Mulheres
Inquéritos populacionais no Brasil				
1989	15 anos ou mais	Brasil, 1990	40,3	26,2
2003	15 anos ou mais	INCA, 2004	27,0	18,4
2008	15 anos ou mais	IBGE, 2008	21,6	13,1
Inquéritos populacionais na cidade de São Paulo				
1990	15-59 anos	Rego et al., 1990	44,6	31,9
2001-2	15- 59 anos	Marcopito et al., 2005	25,4	19,9

Tabela 2. Prevalência de consumo de tabaco no Brasil e no Estado de São Paulo, em homens e mulheres, em diferentes períodos. Fonte: FILHO, 2010.

Neste contexto, o INCA tem realizado levantamentos populacionais para acompanhar a tendência do consumo de produto de tabaco no Brasil e os efeitos das medidas tomadas para o controle, que se apresentaram positivas na redução da prevalência do tabagismo conforme a implementação das ações.

A primeira medida tomada ocorreu em 1990 com a criação do primeiro imposto específico de cigarro, seguido da implementação de imagens de advertências, restrição de publicidade, leis sobre ambientes livres e aumento de preço no ano de 1996. Já em 2000 e 2001, além da implementação de imagens de advertências mais impactantes e reforço na restrição de publicidade, foi implementado o auxílio com tratamento para deixar de fumar, seguido do aumento de impostos de cigarros e leis municipais de ambiente livre nos anos subsequentes (Figura 4) (INCA, 2019).

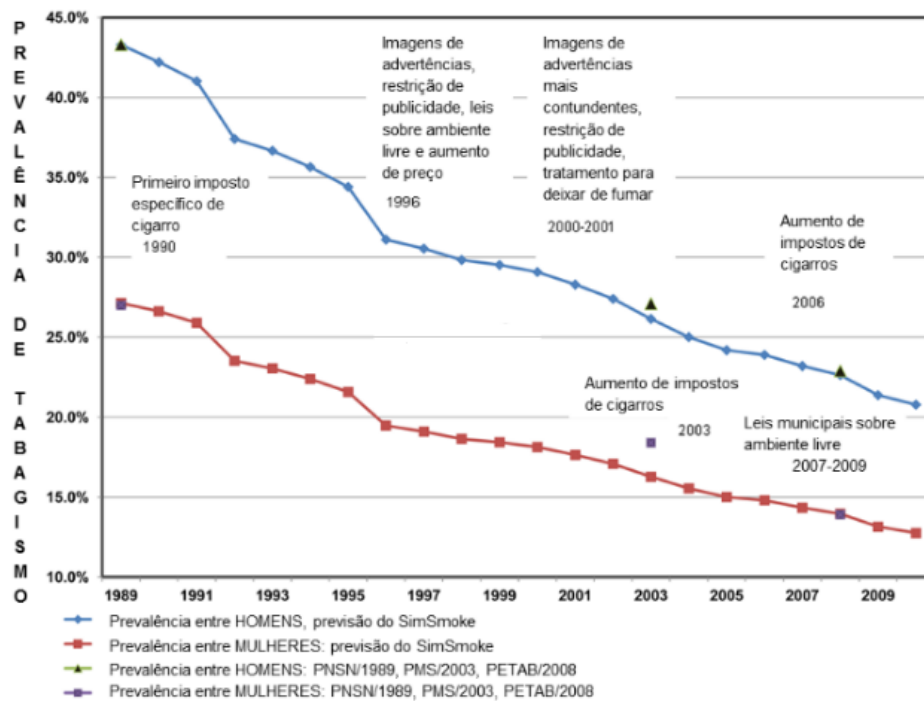


Figura 4. Prevalência de tabagismo entre homens e mulheres no Brasil. Fonte: INCA, 2019.

1.2. Produtos de tabaco aquecido *Heat-not-Burn*

O consumo de tabaco se tornou um tema de grande importância no cenário da saúde pública. A partir disso, as indústrias de tabaco passaram a desenvolver métodos alternativos para o consumo do produto, dentre elas, o tabaco aquecido, conhecido também como produto *Heat-not-Burn* (HnB).

Um dispositivo *Heat-not-Burn* consiste em um sistema eletrônico de aquecimento do tabaco processado, que é capaz de gerar um vapor que contém nicotina e mantém as propriedades organolépticas iguais à de um cigarro comum, sem que haja a queima efetiva do mesmo (PMI, 2019).

Métodos ditos “mais saudáveis” para produtos que entregam nicotina mas limitam as emissões de alcatrão e monóxido de carbono (CO) são tecnologias da metade do século passado, que foram testadas consistentemente mas sem forte aderência do mercado e sociedade. A tecnologia para uso de tabaco aquecido existe desde a década de 1980 (Figura 5) mais especificamente em 1988 quando o “Premier” foi lançado pela *RJ Reynolds Tobacco Company* (RJR) e posteriormente com o “Eclipse” (RJR) e “Accord” da Philip Morris International (PMI) (BAKER, 2006). Porém as primeiras gerações desses dispositivos não obtiveram sucesso, permanecendo no mercado por menos de doze anos (Figura 6) (WHO, 2018).

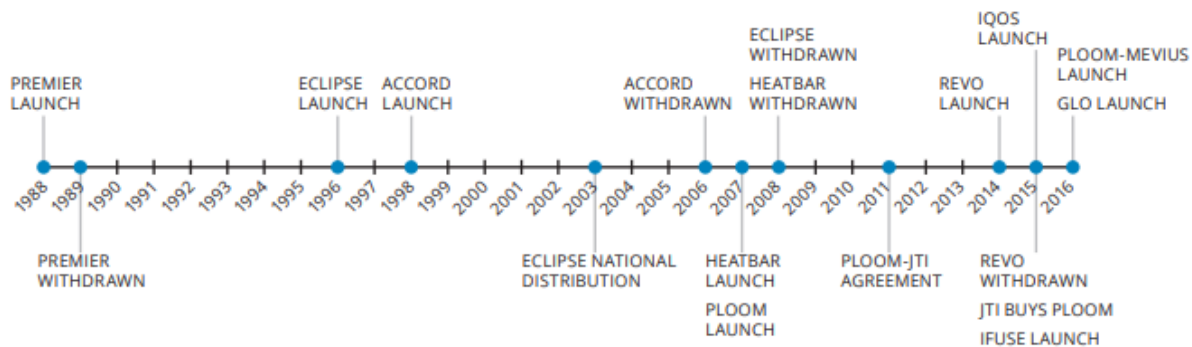


Figura 5. Linha do tempo de produtos de tabaco aquecido. Lançamento e retirada do mercado.
 Fonte: WHO, 2018.

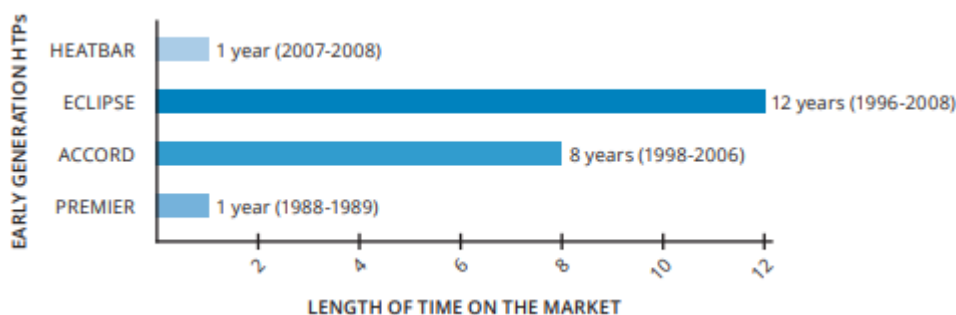


Figura 6. Lançamento e retirada do mercado da geração inicial de produtos de tabaco aquecido.
 Fonte: WHO, 2018.

Nos últimos anos, três indústrias de dispositivos *Heat-not-Burn* se destacaram no mercado: PMI com o IQOS, *Japan Tobacco International* (JTI) com o Ploom HTP e *British American Tobacco* (BAT) com o iFuse e Glo. A empresa JTI foi a primeira a introduzir a nova geração dos HnBs no ano de 2013, lançando o dispositivo Ploom TECH em parceria com a Pax Labs, dos Estados Unidos da América (EUA). Em seguida, no ano de 2014 a PMI entrou no mercado com a apresentação do IQOS e em 2015, a BAT foi a terceira empresa a entrar no mercado com a introdução do iFuse e pouco tempo depois lançou o glo (WHO, 2019) (Figura 7). Atualmente, o mercado é liderado pela PMI, que introduziu a marca em mais de 50 países pelo mundo, seguido pela BAT e JTI que estão presentes, respectivamente, em 7 e 2 países, Tabela 3 (WHO,2018; PMI, 2019).

Empresa	Dispositivo	Países
Philip Morris International	IQOS	Andorra, Albânia, Armênia, Bielorrússia, Bósnia e Herzegovina, Bulgária, Ilhas Canárias, Canadá, Colômbia, Croácia, Curaçao, Chipre, República Tcheca, Dinamarca, República Dominicana, França, Alemanha, Grécia, Guatemala, Hungria, Itália, Israel, Japão, Cazaquistão, Coreia, Ilha Reunião, Letônia, Lituânia, Malásia, México, Moldávia, Mônaco, Holanda, Nova Zelândia, Palestina, Polônia, Portugal, Romênia, Rússia, Sérvia, Eslováquia, Eslovênia, África do Sul, Espanha, Suécia, Suíça, Ucrânia, Emirados Árabes Unidos, Reino Unido, Estados Unidos da América
Japan Tobacco International	Ploom TECH	Japão e Suíça
British American Tobacco	iFuse	Romênia
	glo	Canadá, Itália, Japão, República da Coreia, Romênia, Rússia, Suíça

Tabela 3. Produtos de tabaco aquecido: países permitidos. Fonte: WHO, 2018; BAT, 2017.

De acordo com a PMI, seus produtos liberam nicotina sem a fumaça prejudicial proveniente da queima dos cigarros convencionais (*smoke-free products*) e oferecem melhores alternativas para os atuais fumantes. Os dispositivos IQOS e glo aquecem o tabaco a temperaturas próximas a 300°C sem combustão, fogo, cinzas ou fumaça. Os dispositivos são compostos por três componentes: o bastão de tabaco (*heatsticks*), composto pelas folhas de tabaco processadas, filtro de filme polimérico, filtro de acetato, celulose de baixa densidade e um tubo oco de acetato; um suporte que possui uma lâmina para aquecimento elétrico, com monitoramento de temperatura para evitar a combustão e um mecanismo de proteção contra superaquecimento; e por fim um carregador, utilizado para recarregar o suporte após o seu uso (PMI, 2019). Outros produtos como iFuse e o Ploom TECH produzem vapor de uma fonte diferente do tabaco e atravessam um plug de tabaco para absorção de sabor e nicotina (GOVERNMENT HMs, 2017).

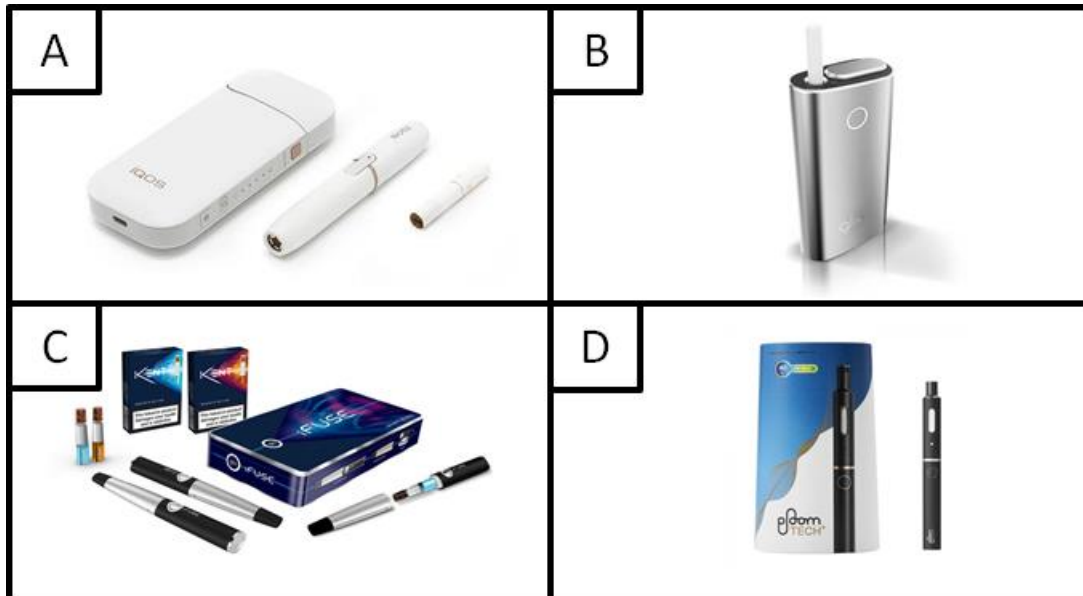


Figura 7. Dispositivos de tabaco aquecido. (A) IQOS da Philip Morris International. (B) glo da British American Tobacco. (C) iFuse da British American Tobacco. (D) Ploom TECH da Japan Tobacco Inc.

1.2.1 Toxicidade relacionada

A fumaça emitida pela queima de um cigarro convencional é uma mistura complexa, dinâmica e reativa, composta por mais de 5000 compostos químicos. Tal mistura é provavelmente a fonte mais significativa de exposição química a agentes tóxicos e doenças mediadas quimicamente em humanos (TALHOUT, 2011). A *Food and Drug Administration* (FDA) estabeleceu uma lista contendo os constituintes prejudiciais ou potencialmente prejudiciais à saúde em produtos de tabaco e fumaça de tabaco - *Harmful and Potentially Harmful Constituents* (HPHC) - que inclui 93 compostos, classificados como carcinógenos, aditivos, toxicantes respiratórios, cardiovasculares, reprodutivos e de desenvolvimento (FDA, 2019).

A indústria tabagista defende que os produtos HnBs são menos prejudiciais do que os cigarros convencionais, uma vez que, com o aquecimento ao invés da queima, ocorre menor liberação de monóxido de carbono (CO) e outros compostos tóxicos derivados de pirólise (PAUMGARTTEN, 2018).

Alguns estudos comparativos indicam que há a redução na concentração de componentes tóxicos no IQOS em relação aos que são emitidos na fumaça de um cigarro convencional e apresentam também concentrações de nicotina muito similares (BEKKI et al., 2017; LÜDICKE et al., 2019). Estudos realizados pela PMI indicam que a ausência de pirólise reduz a quantidade de substâncias químicas presentes no vapor gerado, porém foi reportado que há evidências de carbonização

em tabacos aquecidos, resultando na presença de compostos orgânicos voláteis, hidrocarbonetos aromáticos policíclicos, dióxido de carbono e óxido nítrico (DAVIS; WILLIAMS; TALBOT, 2018; AUER, RETO et al., 2017). Deste modo, é possível observar que há informações conflitantes na literatura.

1.2.3 Perfil de uso

Para compreender o perfil de uso, a *Euromonitor*, responsável por realizar pesquisas de mercado, divulgou que no Japão houve um declínio de 5% nas vendas de cigarro no ano de 2016 quando comparado ao ano de 2015, sendo possível relacionar com a expansão do mercado de produtos de tabaco aquecido (WHO, 2018). Em paralelo a essa queda, as vendas de produtos de tabaco aquecido aumentaram consideravelmente, a ponto de passarem a fazer parte de uma parcela significativa no mercado geral de tabaco, totalizando 15,5%, de acordo com a PMI (STOKLOSA et al., 2019).

Um levantamento realizado por Tabuchi et al. (2017), através de dados de pesquisa do *Google Search* e pesquisas de internet longitudinais, avaliou o interesse em dispositivos *Heat-not-Burn* (IQOS, Ploom e glo), sua prevalência, predição quanto ao uso e os sintomas da exposição passiva do aerossol liberado por esses produtos no Japão, onde são comercializados desde 2014. Os dados obtidos apresentaram que em 2015, 0,3% dos participantes eram usuários de IQOS, similar ao valor de usuários de Ploom Tech. No ano de 2017, para o IQOS esse valor aumentou em mais de 10 vezes, atingindo 3,6% dos participantes, enquanto o número de usuários do Ploom TECH também aumentou, porém de maneira menos acentuada, para 1,2% de usuários. Após o lançamento do glo em 2016, no ano de 2017, seus usuários correspondiam a 0,8%. Se esses dados forem extrapolados para os 86 milhões de japoneses adultos (17 - 71 anos), as estimativas correspondem aproximadamente à 3,1 milhões de usuários de IQOS, 4 milhões de usuários de algum produto de tabaco, HNB ou cigarros eletrônicos, sendo que 2,9 milhões são considerados como usuários duplos, ou seja, usuários de produtos HnB ou cigarro eletrônico e usuários de cigarro convencional (TABUCHI et al., 2017).

O aumento crescente no interesse e uso do IQOS levou a uma rápida difusão do dispositivo no Japão. Esse rápido aumento foi alavancado pela aparição em um *TV show* de entretenimento nacional, chamado *Ame-talk*. Após esse evento, estudos apresentaram maior número de procura pelo HnB no *Google Search* do Japão,

ultrapassando inclusive o número de pesquisa por cigarros eletrônicos nos EUA. Essa expansão pode ser justificada por três motivos: o uso desses produtos por famosos e sua conseqüente influência, a habilidade da empresa referência no mercado do tabaco em promover o dispositivo de maneira ampla e o aumento dos espaços e ambientes livres de fumo no país. Além disso, o mesmo estudo aponta que 72% dos usuários de produtos *Heat-not-Burn* e cigarros eletrônicos também são usuários de cigarros convencionais, apresentando controvérsias se o uso duplo pode auxiliar na cessação do fumo. Atualmente não existem evidências de que o uso de IQOS é realmente efetivo na cessação (TABUCHI et al., 2017).

Além disso, várias questões regulatórias são levantadas pelas atuais descobertas, as quais uma parcela significativa de indivíduos expostos passivamente ao aerossol de produtos HnBs relataram alguns sintomas como resultado de tal exposição. Apesar dos sintomas serem brandos, a frequência com que aparecem é preocupante e indica a necessidade de regulamentação apropriada para o uso do mesmo, considerando que o dispositivo está sendo amplamente utilizado nos países permitidos e que não há um conhecimento aprofundado dos efeitos na saúde dos usuários e seu impacto geral na saúde pública (TABUCHI et al., 2017).

1.2.4 Contexto dos produtos *Heat-not-Burn* no Brasil

No cenário brasileiro, onde existem medidas efetivas contra o tabagismo, guiada pela Política Nacional de Controle do Tabaco, a Agência Nacional de Vigilância Sanitária (Anvisa) proibiu o uso de cigarros eletrônicos e cigarros aquecidos no ano de 2009, com a publicação da resolução RDC nº 46/2009. Em sequência, a Associação Médica Brasileira (AMB) e as Sociedades Médicas a ela filiadas publicaram em 2017 um documento de apoio a Anvisa, que destaca que estes novos produtos podem ser tão nocivos quanto o cigarro convencional e possuem o poder de atrair usuários jovens instigando o hábito de fumar ao transmitir a falsa sensação de segurança e de menor risco à saúde (BRASIL, 2018). Contudo, as empresas produtoras de cigarros eletrônicos e tabaco aquecido buscam através de audiências públicas a liberação e regulamentação de seu uso.

As organizações de controle ao tabaco e governos devem continuar o monitoramento dos produtos de tabaco *Heat-not-Burn*, considerando como regulá-los para impedir uma rápida difusão global (TABUCHI et al., 2017).

2. OBJETIVOS

O objetivo deste trabalho de conclusão de curso é realizar a revisão bibliográfica extensiva dos artigos científicos já publicados referentes ao uso de tabaco aquecido em substituição ao cigarro convencional. Será realizado um estudo comparativo da toxicidade, perfil do usuário, locais de atuação, assim como das consequências locais pós-adoção e liberação do uso destes produtos.

3. MATERIAIS E MÉTODOS

As fontes utilizadas para a obtenção de dados sobre o estudo do tema incluem bancos de dados eletrônicos como Pubmed e Science Direct. O período considerado inclui todas as publicações até o momento.

Para a pesquisa serão utilizadas as palavras chaves *heat-not-burn*, *IQOS*, *tabagism*, *smoke cigarettes* e *heat tobacco products*. Dados da literatura serão utilizados para embasamento teórico, estatístico e toxicológico da utilização de tabaco aquecido na redução de danos à saúde.

4. RESULTADOS E DISCUSSÃO

4.1 Estimativas de redução de riscos

A utilização crescente de dispositivos HnB permitiu que este tema tivesse maior enfoque e novos estudos com relação a redução de risco fossem realizados. Nesta linha de pesquisa, Lee *et al.* (2018) desenvolveram um estudo patrocinado pela PMI no qual fora estimado a redução do impacto na saúde populacional com a introdução de dispositivos de tabaco aquecido no Japão. De acordo com os resultados do estudo, a maior redução do impacto na saúde populacional é parar totalmente o uso do cigarro convencional. Caso o cigarro convencional desaparecesse completamente, estima-se que no Japão ocorreria uma redução de 269.916 mortes atribuídas ao fumo em homens e mulheres pelo período de 20 anos. Por outro lado, se ao invés de parar o fumo, o cigarro convencional fosse totalmente substituído por produtos HnB, estima-se uma redução de mortes atribuídas ao consumo de tabaco para homens e mulheres entre 167.041 a 232.519, caso os

dispositivos HnB tivessem de 70% a 90% do efeito de se parar de fumar. Como na prática essas situações descritas não ocorreriam, pode-se utilizar os dados da introdução do IQOS no Japão pelo período de três anos para avaliar os mesmos parâmetros. A redução nesse caso para o IQOS seria entre 65.126 a 86.885 mortes. O estudo conclui que a introdução de dispositivos como o IQOS pode substancialmente reduzir os riscos e as mortes relacionadas ao uso do tabaco. Contudo, o estudo traz limitações, uma vez que deve ser validado com maior base de estudos epidemiológicos e mudanças do hábito de consumo ao longo dos anos, além de que são desconsiderados os danos ambientais relacionados à exposição ao tabaco como ao fumante passivo e qualquer doença relacionada a esta exposição.

4.2 Perfil de uso

Para compreender o perfil de uso de produtos HnB, Hwang *et al* (2019) realizaram um estudo independente com análise estatística do perfil dos usuários do IQOS, na República da Coreia para determinar padrões de consumo e taxas de uso quando comparado aos cigarros convencionais. Os pesquisadores analisaram a hipótese de que os usuários de produtos HnB mudariam seus hábitos de consumo de cigarros convencionais para produtos como IQOS. O estudo estatístico realizado utilizou dados da província de Kyungpook, que inclui 11 cidades e 14 condados com 21.100 participantes, acima de 19 anos.

Dentre os principais resultados obtidos pelo estudo observou-se que 2,13% e 1,32% de todos os participantes eram usuários ativos ou antigos usuários de produtos HnB, respectivamente. O resultado de prevalência de 2,13% após um ano do lançamento do IQOS está de acordo com o valor 2,3% calculado anteriormente pela PMI (DIANE, 2018), mas muito superior ao valor observado no Japão de 0,6% em 2016. Isso ocorre uma vez que embora as políticas de controle tenham se intensificado na República da Coreia nos últimos anos (MINISTRY OF HEALTH AND WELFARE, NATIONAL CANCER CENTER, 2017), a base legal para regulamentação do HnB ainda não está bem estabelecida. Além disso, apesar do incremento em 80% do preço dos cigarros convencionais e adoção de embalagens com advertências, o bastão de tabaco aquecido do IQOS ainda possuía custo menor para o consumidor e não apresentava as imagens de advertências.

Ao mesmo tempo, houve aumento das restrições de áreas onde não se é permitido fumar cigarro convencional, mas a lei não abrange o uso de produtos HnB.

Estratégias de marketing utilizadas pelas empresas de tabaco aquecido miraram o público jovem adulto sob a promessa de ser a “alternativa menos nociva” ao cigarro (Figura 8) e como um produto *premium*, sofisticado com apelo ao *design* e embalagem, o que se adapta perfeitamente aos consumidores coreanos junto ao fato do público coreano se adaptar a tendências de maneira mais rápida do que o público japonês, exposto anteriormente ao IQOS.

Outros resultados do estudo indicam que dentre os usuários de cigarro convencional, 12,85% dos usuários que consomem entre 10 e 19 cigarros por dia também são usuários de produtos HnB; 7,89% dos usuários que consomem mais de 20 cigarros por dia também utilizam produtos HnB; 7,27% dos usuários que consomem menos de 10 cigarros por dia utilizam produtos HnB; 3,84% dos usuários não diários de cigarro utilizam produtos HnB; 0,41% de ex-fumantes utilizam HNB; somente 0,01% do público não fumante utiliza dispositivos HnB, enquanto 44,70% dos usuários de cigarro eletrônico são usuários de produtos HnB. É importante observar que a prevalência dos usuários de cigarro convencional apresenta seu pico na população que possui por volta dos 30 a 40 anos, enquanto os usuários de produtos HnB possuem média de idade em torno dos 20 a 30 anos.

O estudo ressalta também que apenas 1,60% dos usuários de produtos HnB utilizam exclusivamente do mesmo, enquanto 96,25% também utilizam cigarro convencional (47,52% usuários duais com cigarro convencional e 48,73% são usuários triplos com cigarro convencional e cigarro eletrônico). Por outro lado, usuários duais de cigarro convencional e cigarro eletrônico foram de apenas 2,14%. Através da análise estatística de correlação dos dados, observou-se que usuários duplos de HnB e cigarro convencional possuem maior probabilidade de continuar utilizando HnB sem cessar o uso do cigarro tradicional. O autor conclui ainda que os usuários dos produtos HnB não correlacionam seu uso com a intenção de parada do uso do cigarro convencional, de modo que o HnB não é um produto substituto, mas sim complementar ao cigarro convencional.

Esse mecanismo de uso duplo do cigarro convencional com produtos HnB é explicado uma vez que o usuário deseja utilizar dispositivos HnB em ambientes que devem ser livres de fumaça, como ambientes fechados e próximo a crianças, porém o usuário alterna para o cigarro convencional em ambientes abertos ou quando estão consumindo álcool. Outro fator é a necessidade de recarga, limpeza e alto custo de manutenção dos dispositivos HNB além de entregarem menores

quantidades de nicotina por bastão de tabaco, quando comparado ao cigarro convencional. Essas conclusões estão de acordo com o estudo prévio realizado por Kim *et al* (2018), o qual de maneira semelhante, realizou um estudo de prevalência do IQOS entre jovens adultos coreanos 3 meses após o lançamento do produto na República da Coreia, sendo que ambos estudos recomendam que até se obter evidências robustas com relação aos produtos HnB, o governo deve regulamentar a indústria de produtos HNB, assim como as estratégias de marketing utilizadas com apelo a saúde.



Figura 8. Propaganda do IQOS no topo de uma prateleira de uma loja de conveniência coreana afirmando “IQOS reduz substâncias prejudiciais por aproximadamente 90% em média comparado a um cigarro convencional vendido no mercado coreano”. Fonte: KIM, 2018.

4.3 Impactos Econômicos

De acordo com a *Euromonitor* (2017) as vendas totais de produtos HnB no mundo em 2016 foram de U\$2,1 bilhões e estima-se pela que essas vendas cheguem ao patamar de U\$ 17,9 bilhões até 2021 (EUROMONITOR, 2017). As margens de lucro que a PMI obtém sobre o IQOS estão entre 30% a 50% maiores do que as margens obtidas na venda de cigarro convencional. A introdução de produtos de tabaco aquecido no mercado gerou promessas de empresas como a PMI, que afirma que o IQOS é a “alternativa única para adultos fumantes de cigarros a combustão” (PMI, 2016), cujo objetivo do produto é “fazer com que centenas de milhares de fumantes adultos mudem para alternativas menos perigosas que o consumo continuado de cigarros convencionais o mais rápido possível” (PMI, 2018). Presume-se que a introdução do IQOS irá reduzir as vendas do cigarro

convencional, porém é difícil encontrar evidências para tanto, uma vez que produtos HNB representam pequena parte do total de mercado de tabaco na maioria dos países.

O Japão e a República da Coreia vivenciaram uma rápida adoção do IQOS. O Japão é responsável por 90% do mercado de U\$5 bilhões de produtos HnB, de acordo com a *Euromonitor*. Estimulado pelas rígidas regulamentações sobre *e-liquids* de dispositivos eletrônicos de entrega de nicotina, o IQOS entrou de maneira agressiva no mercado de tabaco, sendo que no Japão, a competição por preços e novos consumidores entre a JTI, PMI e a BAT é bastante acirrada. No segundo quadrimestre de 2018 a PMI reportou possuir o controle de 15,8% do mercado total de tabaco no Japão, incluindo cigarros convencionais e 80% do mercado de tabaco aquecido, (PMI, 2018). Nesse mesmo relatório da PMI, é reportado que na República da Coreia, os bastões de tabaco aquecido já possuem 8% da fatia de mercado, um aumento de 7,8% com relação ao mesmo período no ano anterior. Para efeito de comparação, o cigarro convencional capturava 99% da fatia do mercado antes do lançamento do IQOS. Espera-se que em 2021 as vendas de dispositivos HnB no Japão superem U\$8,7 bilhões até 2021 (EUROMONITOR, 2018).

O estudo publicado por Stoklosa *et al.* (2019) demonstrou que com a introdução do IQOS, é esperado uma redução das vendas de cigarro per capita no Japão. Apesar do declínio da venda de cigarros convencionais ser relativamente estável em 1,8% ao ano entre os anos de 2011 a 2015, com a introdução do IQOS em 2015, essa taxa de declínio nas vendas de cigarros convencionais aumentou para 9,5% em média ao ano entre 2015 a 2018.

Este estudo se mostra importante uma vez que se geram dados e informações que podem ser utilizadas pelas organizações de saúde pública e econômica do Japão para o desenvolvimento políticas públicas e alterações de normas e leis que possam abranger produtos HNB. Contudo, neste tipo de estudo não é possível avaliar se o impacto real na saúde da população fora alterada, uma vez que é necessário solucionar inúmeras incertezas com relação aos perigos diretos e indiretos do uso de produtos HNB e seus padrões de uso.

Apesar da PMI utilizar estes dados para afirmar que há uma alta taxa de conversão de cigarros convencionais para o IQOS, de modo que 70% dos compradores de IQOS se converteram totalmente ao produto (OLCZJAK, 2017),

estudos que serão explicitados mais à frente neste trabalho refutam este perfil de uso.

4.4 Níveis de nicotina e emissões

Os estudos utilizados neste trabalho apresentam comparações entre as emissões geradas a partir de dispositivos de tabaco aquecido com as emissões geradas a partir de cigarros convencionais e cigarros de referência. Seis estudos foram conduzidos por pesquisadores independentes não afiliados à indústria tabagista na Suíça (AUER, 2017), Grécia (FARSALINOS, 2018), Itália (PROTANO, 2016 e 2017; RUPRECHT, 2017) e Japão (BEKKI, 2017). Os demais estudos foram realizados por indústrias produtoras de tabaco e conduzidos na Suíça (SCHALLER, 2016; JACCARD, 2017; PRATTE, 2017; MITOVA, 2016) e no Reino Unido (EATON, 2018; FORSTER, 2018; POYNTON, 2017).

Os estudos experimentais utilizados como referências para comparação de emissões de produtos HnB utilizaram métodos padronizados pelo regime da *International Organization for Standardization* (ISO; volume de sopro 35 mL, tempo de duração de sopro de 2 s, tempo de intervalo entre sopros de 30 s, 14 sopros totais) e o regime da *Health Canada Intense* (HCl, volume de sopro 55 mL, tempo de duração de sopro de 2 s, tempo de intervalo entre sopros 30 s, 14 sopros totais). De maneira geral, foi utilizado como referência cigarros de tabaco 3R4F, produto referência desenvolvido para pesquisa e padronização.

4.4.1 Níveis de nicotina nos *heatsticks*

Os estudos independentes de Farsalinos (2016) e Bekki (2017) reportaram as seguintes quantidades de nicotina por grama de tabaco em bastões de tabaco de IQOS de $15,2 \pm 1,1$ e $15,7 \pm 0,2$ mg/g e em bastões de tabaco de mentol de $15,6 \pm 1,7$ e $17,1 \pm 0,6$ mg/g, respectivamente.

4.4.2 Níveis de nicotina nas emissões de HNB

Utilizando o regime ISO, o bastão tradicional de tabaco para IQOS produziu em média 0,30 mg de nicotina (AUER, 2017), enquanto sob o regime HCl os níveis de nicotina no aerossol foram entre 1,10 a 1,41 mg para o IQOS; 0,46 mg para o glo (FORSTER, 2018) e 2,56 mg a cada 100 sopros ou 0,36 mg a cada uso/14 sopros para o iFuse (POYNTON, 2017).

Quando se comparam os níveis de nicotina na fumaça gerada por cigarros de referência com a quantidade nicotina presente no aerossol do IQOS, esta última

varia entre 57% a 83% do valor do cigarro de referência. Por outro lado, o estudo realizado pelos fabricantes da glo reportou que o dispositivo entrega 40% da quantidade de nicotina quando comparado ao IQOS e 23% quando comparado ao cigarro de referência (FORSTER, 2018), enquanto que o estudo realizado pelos fabricantes do iFuse demonstrou que a cada 14 sopros o dispositivo entrega 19% menos nicotina que o cigarro de referência (POYNTON, 2017).

O estudo de Bekki *et al* (2017) comparou as taxas de transferências de nicotina, definida como a razão entre a nicotina presente nas emissões do aerossol ou fumaça pela nicotina presente em um bastão de tabaco ou cigarro convencional. Observou-se que a taxa de transferência de nicotina foi superior para os bastões de tabaco de IQOS tradicional (23,4%) e sabor mentol (23,5%), enquanto para o cigarro de referência 3R4F fora de 11,3%.

4.4.3 Emissão de compostos prejudiciais ou potencialmente prejudiciais (HPHC)

O estudo de Auer *et al.* (2017) utilizou dados de 50 marcas de cigarros dos Estados Unidos da América (EUA) para comparar os níveis de hidrocarbonetos policíclicos aromáticos, mas como observado pelo estudo da PMI (MAEDER ET AL, 2017), os autores utilizaram como referência os valores do regime HCl ao invés do regime ISO. Portanto, o estudo publicado por Simonavicius *et al.* (2019) realizou a síntese destes dados originais com as razões recalculadas.

Comparado com cigarros tradicionais sob o regime HCl, as emissões de HnB apresentam redução das emissões de CO \geq 98%, reduções nas emissões de compostos prejudiciais ou potencialmente prejudiciais em \geq 62% e redução de alcatrão \geq 21%. O estudo independente de Bekki *et al.* (2017) e estudos patrocinados pela indústria de Schaller *et al.* (2016), Jaccard *et al.* (2017) utilizando o regime HCl reportaram as mesmas quantidades de compostos prejudiciais ou potencialmente prejudiciais e níveis semelhantes de emissões de CO e material particulado em emissões de IQOS. Porém, o estudo independente Bekki *et al* (2017) reportou menor quantidade de alcatrão e maior quantidade nitrosaminas específicas do tabaco como *N-nitrosornicotine* (NNN), *Nicotine-derived nitrosamine ketone* (NNK), *N-nitrosoanabasine* (NAB) e *N-nitrosoanatabine* no aerossol de IQOS.

Assim como Bekki *et al* (2017), outros pesquisadores buscaram entender de forma mais aprofundada o estudo publicado pela PMI para produtos de tabaco de

risco modificado enviado para *Food and Drug Administration* (FDA) dos EUA, o qual afirma que o dispositivo IQOS reduz o risco ao usuário. Neste caso, Helen *et al.* (2018) realizou um estudo de validade das afirmações publicadas pela PMI no documento chamado de “PMI-58”, artigo no qual a relata os níveis de 58 constituintes encontrados no aerossol gerado por um IQOS quando comparado ao cigarro convencional 3R4F (PMI, 2016). A lista apresentada pela PMI apresenta 40 de 93 compostos prejudiciais ou potencialmente prejudiciais (HPHC) da lista de HPHC da FDA. Os outros demais 18 compostos listados que não aparecem na lista de HPHC da FDA incluem água, material particulado total, pireno e óxidos de nitrogênio, por exemplo. Nesta lista, a PMI conclui que os níveis de HPHC são reduzidos em > 92% por bastão de tabaco, em > 89% em base normalizada por nicotina por bastão de tabaco, ambos versus cigarro convencional e redução em > 93% por bastão de tabaco e em >88% em base normalizada por nicotina por bastão de tabaco, versus cigarro de referência 3R4F (PMI, 2016).

Por outro lado, o adendo apresentado para a FDA possui 113 constituintes no aerossol do IQOS, sendo 56 dos 58 reportados na lista “PMI-58” (exceto o material particulado total e material particulado seco livre de nicotina) e outros 57 constituintes que não aparecem na “PMI-58”. Destes 57 compostos, 56 deles apresentam emissões em maiores quantidades no aerossol do IQOS do que em emissões da fumaça de cigarro de referência 3R4F, sendo o alcatrão a única exceção. Além disso, 22 destes compostos não listados pela “PMI-58” possuem quantidades 200% superiores e 7 compostos com quantidades pelo menos 1.000% superiores às emissões do cigarro de referência 3R4F. Logo, apesar de se reduzir a exposição a alguns HPHC, o IQOS também eleva a exposição a outras substâncias. Dentre essas substâncias estão compostos conhecidos por possuírem toxicidade significativa como compostos de carbonila α,β insaturados (2-ciclopenteno-1,4-diona), compostos 1,2-dicarbonilas (ciclohexano, 1,2-dioxo-), furanos (2(5H)-furanona) e epóxidos (óxidos de linalol anidro). A presença desses diferentes compostos pode estar ligada ao fato de o HNB operar a temperaturas menores, logo irá gerar diferentes substâncias do cigarro convencional, além disso, a presença de saborizantes, aditivos também pode contribuir para tal fato. Contudo, o impacto dessas substâncias no aerossol do IQOS, incluindo a toxicidade e prejuízos á saúde ainda são desconhecidos, de modo que o diálogo utilizado pela PMI para promoção do IQOS deve ainda ser questionada.

Em estudo independente, Cancelada *et al.* (2019) analisou as emissões voláteis e o impacto na qualidade do ar durante a utilização de produtos de tabaco aquecido, no caso do IQOS. Além disso, o estudo também avaliou a influência da temperatura de operação do dispositivo na emissão de compostos químicos e realizou uma modelagem dos compostos orgânicos voláteis e seu potencial impacto nas emissões do IQOS no ambiente para usuários e fumantes passivos. Dentre os principais resultados, observou-se que a produção de químicos resultantes no aerossol aumenta de 4,1 mg por unidade de tabaco aquecido quando operado a 180 °C para 6,2 mg por unidade de tabaco aquecido a 200 °C e para 10,5 mg por unidade de tabaco aquecido quando operado a 220 °C. Quando comparado ao cigarro convencional, o IQOS produz na maioria dos casos 1 a 2 ordens de grandezas menos compostos químicos por miligrama de nicotina, contudo, foi registrada a presença de 33 compostos orgânicos voláteis nas emissões diretas e indiretas do IQOS, sendo aldeídos, compostos nitrogenados e espécies aromáticas os principais HPHC detectados.

Ao se utilizar o OEHHA (*California Office of Environmental Health Hazard Assessment*) para determinar os níveis limites de exposição relativa ao aerossol do IQOS, as quantidades em que o usuário é exposto diariamente a acroleína, benzeno e acetaldeído são superiores aos recomendados sob a condição de consumo 20 bastões de tabaco e exposição durante 8h por dia. Foi observado também que as emissões do IQOS possuem 27 compostos possivelmente causadores de asma, com índice de risco de asma (AHI) maior do que 0,2, sendo a nicotina e compostos nitrogenados do tabaco os principais asmagênicos. Os autores concluem que é provável que o impacto a qualidade do ar ambiente seja menor para o IQOS quando comparado ao cigarro convencional, mas que não deve ser negligenciado como comercializado pela indústria.

Em complemento, estudo realizado por Davis *et al.* traz evidências que refutam a proposta de redução de riscos atribuída ao dispositivo IQOS da PMI. Ao realizar a dissecação de um *heatstick* usado e um não usado (Figura 9A) foi verificado que o usado apresentou coloração mais escura tanto no plugue de tabaco quanto no filtro. A análise do plugue do tabaco por estereomicroscopia, constatou o escurecimento da região para o usado (Figura 9C) quando comparado ao não usado (Figura 9B). Além disso, foram testadas cinco condições para avaliação da performance do dispositivo após o uso de 10 *heatsticks*: (1) 2 segundos de tragada,

baixa taxa de fluxo de ar e limpeza a cada *HeatStick*; (2) 4 segundos de tragada, baixa taxa de fluxo de ar e limpeza a cada *HeatStick*; (3) Padrão ISO e limpeza a cada *HeatStick*; (4) Padrão HCl e limpeza a cada *HeatStick* e; (5) HCl e limpeza recomendada do fabricante (uma vez após 10 *heatsticks*). A partir dessa avaliação foi possível estabelecer o impacto da limpeza do dispositivo em relação a carbonização que ocorre no sistema, com isso, foi concluído que nas condições em que o dispositivo era higienizado, a carbonização/derretimento entre o primeiro e décimo *heatstick* era presente, porém em níveis semelhantes, tanto para o plugue de tabaco (Figura 9D,E) quanto para o filtro de polímero (Figura 9F,G), enquanto na condição em que a limpeza é realizada após o uso de 10 *heatsticks*, é possível ver o aumento gradual de carbonização no plugue e derretimento do filtro entre o primeiro e o último consumido (Figura 9H-Q) e a presença de pedaços de tabaco processado, para ambas partes do *heatstick* (Figura 9K,Q) (DAVIS et al., 2018).

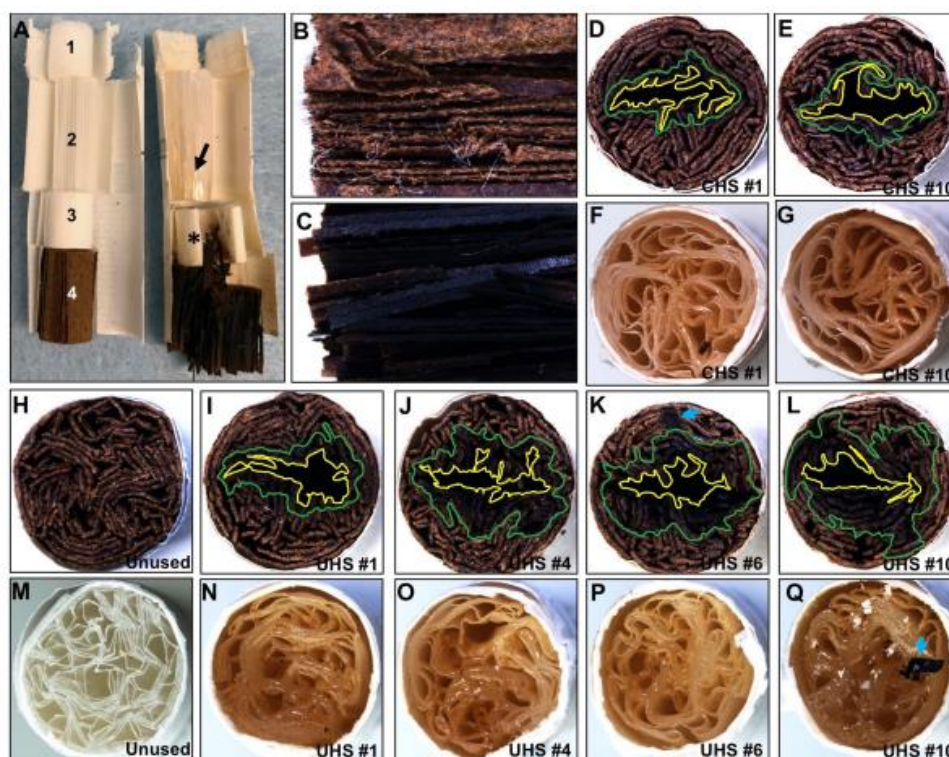


Figura 9. Carbonização do plugue do tabaco e derretimento do filtro de filme polimérico. Adaptado: Davis et al., 2018.

(A) *Heatsticks* dissecados, cada *heatstick* é composto de (1) filtro bucal de celulose de baixa densidade, (2) filtro de filme polimérico, (3) tubo de acetato oco e (4) plugue do tabaco. *Heatsticks* da esquerda para a direita são *stick* não usado com o papel de embrulho removido e *stick* usado com papel de embrulho removido com o filtro bucal e tubo de acetato oco cortado e aberto; seta preta indica região derretida do filtro de filme polimérico, asterisco preto destaca fragmentos do plugue de tabaco que deslocou para o tubo de acetato oco. (B) Plugue de tabaco não usado. (C) Plugue de tabaco usado indicando carbonização/escurecimento com o uso. (D,E) Cortes transversais de plugue de tabaco do primeiro (D) e décimo (E) *heatstick* do teste com condição limpa. Áreas dentro da linha

amarela indicam um espaço vazio no tabaco processado do aquecedor do dispositivo, a área entre a linha verde e amarela são as regiões carbonizadas no plugue de tabaco. (F,G) Cortes transversais do filtro de filme polimérico do primeiro (F) e décimo (G) *heatstick*. As imagens de filtro de filme polimérico coincidem com as imagens do plugue de tabaco (D) e (E). (Para D-G, CHS=*heatstick* dispositivo limpo). (H-L) Cortes transversais de plugue de tabaco antes do uso (H) e após uso do primeiro, quarto, sexto e décimo *heatstick* do teste com condição não limpa (I-L). Áreas dentro da linha amarela indicam um espaço vazio no tabaco processado do aquecedor do dispositivo, a área entre a linha verde e amarela são as regiões carbonizadas no plugue de tabaco. (M-Q) Cortes transversais de filtro de filme polimérico antes (M) e depois do uso (N-Q). As imagens do filtro de filme polimérico coincidem com as do plugue do tabaco (H-L). Setas azuis indicam pedaços de tabaco processados carbonizados fixados no plugue de tabaco (K) e filtro de filme polimérico (Q). (Para (I-L) e (N-Q), UHS=*heatstick* dispositivo não limpo).

Outra etapa realizada durante o estudo foi a análise do filtro de filme polimérico de um *heatstick* não usado, através de cromatografia gasosa acoplada a um sistema de espectrometria de massas, que apresentou a presença de componentes comuns em plásticos como a ϵ -caprolactona e lactida, bem como o plastificante 1,2-diacetina. Além disso, foi identificada também a presença de formaldeído cianidrina, um toxicante agudo utilizado como solvente e para produção de resinas sintéticas, sendo esta informação de grande relevância, uma vez que o composto é altamente tóxico, mesmo quando em baixas concentrações.

O estudo conclui que ao contrário do que é argumentado pela PMI, o dispositivo IQOS apresenta evidências de carbonização no *heatstick* e libera compostos tóxicos, como por exemplo o formaldeído cianidrina, originado do filtro de filme polimérico do *heatstick*. Ainda, enfatiza que a limpeza a cada 10 *heatsticks* (recomendada pelo fabricante) não é eficiente, uma vez que a carbonização fica mais evidente a cada uso, enquanto que, apesar de presente, a carbonização é mais branda quando a limpeza é realizada a cada *heatstick* consumido, em comparação ao método de limpeza recomendado (DAVIS et al., 2018).

4.4.4 Recomendações de organizações internacionais

Atualmente nenhuma associação de médicos, organização internacional, órgão de saúde pública recomenda o uso de produtos de tabaco aquecido como um dispositivo de cessação ou redução de danos relacionado ao consumo do tabaco e conseqüentemente da dependência em nicotina. Em um documento publicado a toda sociedade, a Organização Mundial da Saúde declara que toda a forma de consumo de tabaco é perigosa, incluindo produtos de tabaco aquecido. “O tabaco é inerentemente tóxico e contém carcinogênicos mesmo em sua forma natural. Portanto, OMS recomenda que produtos de tabaco aquecido sejam assuntos de mesma política e medidas regulatórias aplicada a todos outros produtos de abaco,

em linha com a Convenção-Quadro para o Controle do Tabaco (WHO FCTC)”, afirmam (WORLD HEALTH ORGANIZATION, 2018).

A Sociedade Europeia Respiratória (*ERS - European Respiratory Society*) em seu artigo defende que embora os produtos de tabaco aquecido possivelmente sejam menos perigosos para fumantes do que cigarros convencionais, os dispositivos HnB permanecem sendo tanto prejudiciais à saúde quanto altamente viciantes, além de que há o risco do fumante convencional mudar para uso do HnB ao invés de parar de fumar. Portanto, a entidade não pode recomendar qualquer produto que possa danificar os pulmões e a saúde humana (ERS).

A The Union, sociedade global de parceiros que incluem governos, agências internacionais, sociedade civil e setor privado que visam solucionar os desafios de saúde na saúde pública com relação à tuberculose, uso de tabaco, HIV e AIDS e doenças pulmonares de pessoas que vivem em situação de pobreza, publicou um documento no qual comenta que os potenciais benefícios e riscos dos dispositivos HnB ainda não estão completamente determinados e portanto recomendam que os governos apliquem medidas de precaução para regulamentação destes equipamentos. De acordo com o grupo, os governos devem aguardar por mais estudos independentes com relação aos impactos na saúde e não aceitar as afirmações realizadas pela indústria, além de banir o uso em ambientes fechados do HnB, proibir as atividades de propagandas, promoções e patrocínios das empresas, incorporar os dispositivos HnB no monitoramento regular do quadro de uso de tabaco dos países, e nos países onde já é permitido seu uso, recomenda-se que o governo proíba afirmações de que o uso de HnB auxilia na cessação do fumo. Por fim, a The Union ressalta que as indústrias tabagistas não devem se envolver nas discussões e políticas de controle do tabaco, uma vez que é violação do artigo 5.3 da WHO FCTC (THE UNION, 2018).

4.4.5 Possíveis impactos no Brasil

No Brasil, dados do INCA demonstraram que as taxas de fumantes entre adultos (homens e mulheres com 18 anos ou mais) decaíram de maneira acentuada de 34,8% em 1989 para 22,4% em 2003, 18,5% em 2008 e 14,7% em 2013 (INCA, 2018), indicando a eficiência da implementação de políticas de controle do tabaco. Com isso, o mercado de cigarros fora reduzido, sendo assim uma ameaça ao futuro do comércio de tabaco. A alternativa encontrada pela indústria tabagista, foi inserir

no mercado produtos HnBs, vendidos como produtos de tabaco de risco reduzido. (PAUMGARTTEN, 2018).

No país, a primeira tentativa de regulamentação e liberação desses produtos, chamados por Dispositivos Eletrônicos para Fumar (DEF), se iniciou através de duas audiências públicas em Agosto de 2019 (nº: 06/19 e nº: 09/2019) com participação das indústrias tabagistas e representantes da saúde junto a Anvisa. O processo, ainda não concluído, encontra-se na fase de análise e definição do problema regulatório, identificação de opções de atuação regulatória e comparação e avaliação do impacto das opções regulatórias). Por hora, até a finalização do processo regulatório, a comercialização dos produtos de tabaco aquecido permanece proibida, de acordo com a Resolução de Diretoria Colegiada RDC 46/2009, que proíbe a comercialização, importação e propaganda de quaisquer dispositivos eletrônicos para fumar conhecidos como cigarros eletrônicos. Apesar do HnB não ser considerado de fato um cigarro eletrônico, a Anvisa ainda o enquadra nessa RDC.

Analisando o comportamento observado em outros países após implementação dos produtos HNB, é esperado que no caso em que haja a liberação do produto no Brasil, haverá consequências para todos os segmentos: econômico, social, saúde pública e ambiental.

Do ponto de vista econômico, assim como ocorreu na República da Coreia e no Japão, espera-se que os produtos de tabaco aquecido, roubem parte substancial das vendas de cigarros convencionais. Entende-se também que será necessário o desenvolvimento de políticas de taxação e impostos sobre esses dispositivos, como medidas de controle ao tabagismo, uma vez que as existentes abrangem apenas os cigarros convencionais. É importante observar que medidas relacionadas ao marketing e divulgação dos produtos HnBs deverão ser elaboradas para coibir o incentivo ao consumo e vício em nicotina.

Historicamente, o Brasil apresenta a população de baixa renda como predominante no consumo de tabaco, uma vez que a maior redução percentual da prevalência do tabagismo em adultos ocorreu em indivíduos de maior nível educacional (AZEVEDO *et al.*, 2009), enquanto que para adolescentes a disponibilidade de recursos financeiros tende a influenciar o consumo de tabaco pelos mesmos (CABALLERO *et al.*, 2005). Tomando como base o público atingido pelo IQOS na República da Coreia e no Japão, jovens adultos de classe média alta,

que utilizam o produto como forma de *status* social e não com o intuito de parar de fumar (HWANG *et al*, 2019; KIM *et al.*, 2018), é provável que no Brasil ocorra essa mesma tendência, de modo que novos usuários sejam introduzidos ao tabagismo. Adicionalmente, os produtos de tabaco aquecido possuem custo mais elevado que o uso de cigarros convencionais, como por exemplo, o dispositivo IQOS é avaliado em torno de U\$ 100,00 (R\$ 450,00) e uma caixa com 200 heatsticks em torno de U\$ 80,00 (R\$ 360,00) (CNBC, 2019) versus um maço de cigarro convencional com 20 unidades por R\$ 10,00, sendo menos acessível para a população de baixa renda, cuja qual tem maior prevalência no país.

Por fim, a introdução no mercado de um novo produto a base de nicotina traz como consequência uma nova fonte para a dependência, a principal preocupação relacionada ao tabagismo. Nota-se que nos países onde o IQOS é comercializado, há a prevalência de usuários duplos de cigarro convencional e produtos HnBs (HWANG *et al*, 2019), fato contrário ao objetivo afirmado pela indústria tabagista de que os usuários de IQOS substituiriam o fumo pelo dispositivo, levando a população a desistir a deixar de fumar.

5. CONCLUSÃO

Os dispositivos de tabaco aquecido, *Heat-not-Burn* (HnB), de fato entregam quantidades de nicotina equivalentes ao cigarro convencional, com menor emissão de substâncias prejudiciais relacionados a fumaça, uma vez que não há geração da mesma. Porém, apesar de serem comercializados como produtos de risco reduzido, os dispositivos HnB ainda possuem potencial de causar dependência à nicotina e doenças relacionadas. Além disso, o funcionamento destes dispositivos geram aerossol com subprodutos em quantidades maiores que do cigarro convencional, como por exemplo, compostos de carbonila α,β insaturados, compostos de 1,2-dicarbonilas, furanos e epóxidos, substâncias prejudiciais cujas consequências da exposição à longo prazo ainda são desconhecidas.

Embora introduzido pela indústria tabagista com o intuito de substituir o uso de cigarros convencionais, 96,25% dos usuários de IQOS na República da Coreia são usuários duplos, ou seja, fazem o uso do dispositivo como complemento do cigarro convencional. Assim, há possibilidade do produto desencorajar a cessação do fumo e perpetuar a dependência à nicotina, principal preocupação do ponto de vista de saúde pública.

No Brasil, o processo regulatório dos dispositivos de tabaco aquecido encontra-se em curso. Sob a perspectiva da liberação da comercialização de produtos HnB no país, espera-se o aumento da prevalência do tabagismo, uma vez que será introduzido uma nova forma de consumo da nicotina. Neste caso, será necessário o desenvolvimento de medidas rígidas de taxaço e impostos e controle de propaganda e acesso a fim de evitar o agravamento do atual cenário da saúde pública.

Conclui-se que nenhum produto de tabaco é seguro à saúde, uma vez que a redução de danos proporcionada por dispositivos HNB não é efetiva e, portanto, a única solução é a cessação do consumo de tabaco independente do seu modo de uso.

6. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

AGÊNCIA NACIONAL DE VIGILÂNCIA SANITÁRIA (ANVISA). Ministério da saúde. **Combate ao tabagismo**: Por que o cigarro eletrônico não é autorizado?. 2018. Disponível em: <<http://portal.anvisa.gov.br/noticias>> .Acesso em: 25 ago. 2019.

AGÊNCIA NACIONAL DE VIGILÂNCIA SANITÁRIA. Ficha de Planejamento e Acompanhamento de Temas da AR 2017-2020. TEMA 11.3. Novos tipos de produtos fumígenos . Disponível em: <<http://portal.anvisa.gov.br/documents/33880/4557966/11.3.pdf/e5481a4d-b6ab-4bd3-9195-17a74fbf6850>>. Acesso em: 25 ago. 2019.

AUER R, Concha-Lozano N, Jacot-Sadowski I, et al. Heat-not-burn tobacco cigarettes: smoke by any other name. *JAMA Intern Med* 2017;177:1050–2.

AUER, Reto et al. Heat-Not-Burn Tobacco Cigarettes. *Jama Internal Medicine*, [s.l.], v. 177, n. 7, p.1050-1052, 1 jul. 2017. American Medical Association (AMA). <http://dx.doi.org/10.1001/jamainternmed.2017.1419>.

AZEVEDO SG, Valente JV, Almeida LM, Moura EC, Malta DC. Tobacco smoking and level of education in Brazil, 2006. *Rev Saúde Pública* 2009; 43(S2): 48-56.

BAKER R. Smoke generation inside a burning cigarette: Modifying combustion to develop cigarettes that may be less hazardous to health. *Progress in Energy and Combustion Science* 2006;32:373–85

BARAN, W., KNYSAK, D., SOBCZAK A, ADAMEK E. The influence of waste from electronic cigarettes, conventional cigarettes and heat-not-burn tobacco products on microorganisms. *Journal of Hazardous Materials*, 2020; 385, 121591.

BEKKI K, INABA Y, UCHIYAMA S, et al., Kanae et al. Comparison of Chemicals in Mainstream Smoke in Heat-not-burn Tobacco and Combustion Cigarettes. *Journal Of Uoeh*. Minami, Japão, p. 201-207. jul. 2017.

BRITISH AMERICAN TOBACCO (BAT). Geographic expansion of glocontinues with launch in Russia. 2017. Disponível em: <https://www.bat.com/group/sites/UK__9D9KCY.nsf/vwPagesWebLive/DOASAEHC>. Acesso em: 20f Fev. 2020.

CABALLERO-HIDALGO A, GONZÁLEZ B, PINILLA J, BARBER P. Factores predictores del inicio y consolidación del consumo de tabaco en adolescentes. *Gaz Sanit* 2005; 19:440-7.

CHAUDHURI, S. Big Tobacco's Next Big Thing? Tobacco. *The Wall Street Journal*. Published August 6, 2017. (<https://www.wsj.com/articles/big-tobaccos-next-big-thing-tobacco-1502017204>.)

CNBC. Altria launches IQOS tobacco device in US, and the timing couldn't be better. *Health and Science*, 2019. Disponível em: <<https://www.cnbc.com/2019/10/04/altria-launches-iqos-tobacco-device-in-us-and-the-timing-couldnt-be-better.html>> Acesso em: 28 de março de 2020.

DAVIS B., WILLIAMS M., TALBOT P. IQOS evidence of pyrolysis and release of a toxicant from plastic. **Tobacco Control**, Califórnia, EUA, 2018;28:34-41.

DIANE, C., 2018. Philip morris korea sold 2 million IQOS devices in a year. *VapingPost*. 2018 (May) (Accessed 20 February 2019). <https://www.vapingpost.com/2018/05/24/philip-morris-korea-sold-2-million-iqos-devices-in-a-year/>.

EATON D, JAKAJ B, FORSTER M, et al. Assessment of tobacco heating product THP1.0. Part 2: Product design, operation and thermophysical characterisation. *Regul Toxicol Pharmacol* 2018;93.

ERS Position Paper on Heated Tobacco Products. <https://www.ersnet.org/the-society/news/ers-position-paper-on-heated-tobacco-products>

EUROMONITOR INTERNATIONAL. Global tobacco: key findings part II: vapour products. Strategy Briefing. Published October 2017.

FARSALINOS KE, YANNOVITS N, SARRI T, et al. Nicotine delivery to the aerosol of a heat-notburn tobacco product: comparison with a tobacco cigarette and e-cigarettes. **Nicotine Tob Res** 2018;20:1004-1009.

FILHO V. W., MIRRA A. P., LÓPEZ R.V.M., ANTUNES L.F. Tabagismo e câncer no Brasil: evidências e perspectivas. **Revista Brasileira de Epidemiologia**. 2010. 13(2); 175-87.

FOOD AND DRUG ADMINISTRATION. **Harmful and Potentially Harmful Constituents in Tobacco Products and Tobacco Smoke: Established List**. 2019. Disponível em: <<https://www.fda.gov/tobacco-products/rules-regulations-and-guidance/harmful-and-potentially-harmful-constituents-tobacco-products-and-tobacco-smoke-established-list>>. Acesso em: 24 ago. 2019.

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.

FORSTER M, MCAUGHEY J, PRASAD K, et al. Assessment of tobacco heating product THP1.0. Part 4: Characterisation of indoor air quality and odour. **Regul Toxicol Pharmacol** 2018;93:34–51.

GLOBAL BURDEN OF DISEASE, INSTITUTE FOR HEALTH METRICS AND EVALUATION, The Lancet, 2017. Disponível em: <<https://www.thelancet.com/gbd>>. Acesso em: 25 ago 2019.

HELEN G, JACOB P, NARDONE N, BENOWITZ. IQOS: examination of Philip Morris International's claim of reduce exposure. **Tobacco Control** 2018; 27: s30-s36. doi:10.1136/tobaccocontrol-2018-054321.

HWANG J H, RYU D H, PARK S W. Heated tobacco products: Cigarette complements, not substitutes. **Drug and Alcohol Dependence** 204 2019; 107576.

INSTITUTO NACIONAL DE CÂNCER (INCA). Ministério da Saúde. **Dados e números da prevalência do tabagismo**. 2019. Disponível em: <<https://www.inca.gov.br/observatorio-da-politica-nacional-de-controle-do-tabaco/dados-e-numeros-prevalencia-tabagismo>>. Acesso em: 25 ago. 2019.

INSTITUTO NACIONAL DE CÂNCER (INCA). **Observatório da Política Nacional de Controle do Tabaco**. Disponível em: <http://www2.inca.gov.br/wps/wcm/connect/observatorio_controle_tabaco/site/home/dados_numeros/prevalencia-de-tabagismo>. Acesso em: 10 Jan 2020.

INSTITUTO NACIONAL DE CÂNCER (INCA). Ministério da Saúde. **Perguntas frequentes**. 2019. Disponível em: <<https://www.inca.gov.br/en/node/1726>>. Acesso em: 24 ago. 2019.

INSTITUTO NACIONAL DE CÂNCER (INCA). Ministério da Saúde. **Tabagismo: Causas e Prevenção**. 2018. Disponível em: <<https://www.inca.gov.br/tabagismo>>. Acesso em: 24 ago. 2019.

INSTITUTO NACIONAL DO CÂNCER (INCA). Tabaco: uma ameaça ao desenvolvimento. Notas técnicas para o Controle do Tabagismo, 2014. Disponível em: <<http://www.dive.sc.gov.br/conteudos/publicacoes/NOTA-TECNICA-%2031maio2017.pdf>>. Acesso em: 20 Fev 2020.

JACCARD G, TAFIN DJOKO D, MOENNIKES O, et al. Comparative assessment of HPHC yields in the Tobacco Heating System THS2.2 and commercial cigarettes. **Regul Toxicol Pharmacol** 2017;90:1–8.

JHA, P. (2009). Avoidable global cancer deaths and total deaths from smoking. **Nature Reviews Cancer**, 9(9), 655.

JHA, P., & PETO, R. (2014). Global effects of smoking, of quitting, and of taxing tobacco. **New England Journal of Medicine**, 370(1), 60-68.

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

KOUTELA N, FERNÁNDEZ E, SARU M, PSILLAKIS E. A comprehensive study on the leaching of metals from tobacco heated sticks and cigarettes in water and natural waters. **Science of the Total Environment** 714 (2020) 136700.

LEE P N, DJURDJEVIC S, WEITKUNAT R, BAKER G. Estimating the population health impact of introducing a reduced-risk tobacco product into Japan. The effect of differing assumptions, and some comparisons with the U.S. **Regulatory Toxicology and Pharmacology** 100, 2018; 92-104..

LÜDICKE, Frank et al. Effects of Switching to a Heat-Not-Burn Tobacco Product on Biologically-Relevant Biomarkers to assess a Candidate Modified Risk Tobacco Product: A Randomized Trial. **Cancer Epidemiology Biomarkers & Prevention**, [s.l.], p.1-35, 3 jul. 2019. American Association for Cancer Research (AACR). <http://dx.doi.org/10.1158/1055-9965.epi-18-0915>.

MAEDER S, PEITSCH MC. Review of the article entitled “heat-not-burn tobacco cigarettes: smoke by any other name”. Philip Morris International R&D 2017.

MATHERS, C. D., & LONCAR, D. (2006). Projections of global mortality and burden of disease from 2002 to 2030. **PLoS medicine**, 3(11), e442.

MINISTRY OF HEALTH AND WELFARE, 2017. Ministry of Health and Welfare Korea Centers for Disease Control and Prevention, 2017. Korea Health Statistics 2017: Korea National Health and Nutrition Examination Survey (KNHANES VII-2). Ministry of Health and Welfare, Sejong.

MITOVA MI, CAMPELOS PB, GOUJON-GINGLINGER CG, et al. Comparison of the impact of the Tobacco Heating System 2.2 and a cigarette on indoor air quality. **Regul. Toxicol. Pharmacol.** 2016;80:91–101.

MOERMAN, J.W., POTTS, G.E., 2011. Analysis of metals leached from smoked cigarette litter. **Tob. Control**. 20, i30–i35. <https://doi.org/10.1136/tc.2010.040196>.

O’CONNELL G, WILKINSON P, BURSEG KMM, et al. Heated tobacco products create sidestream emissions: implications for regulation. **Journal of Environmental Analytical Chemistry** 2015;02:2–4.

OLCZJAK, J. (Chief Financial Officer, PMI) (February 22 2017). Consumer Analyst Group of New York (CAGNY) Conference [PowerPoint slides]. Retrieved from www.pmi.com/cagny.

ORGANIZAÇÃO DAS NAÇÕES UNIDAS (ONU). **Fumar mata mais de 7 milhões de pessoas por ano, alerta OMS em dia mundial**. 2018. Disponível em: <<https://nacoesunidas.org/fumar-mata-mais-de-7-milhoes-de-pessoas-por-ano-alerta-oms-em-dia-mundial/>>. Acesso em: 15/11/2019.

ORGANIZAÇÃO PANAMERICANA DE SAÚDE (OPAS). **Consumo de tabaco está diminuindo, mas ritmo de redução ainda é insuficiente, alerta novo relatório da OMS**. 2018. Disponível em: <https://www.paho.org/bra/index.php?option=com_content&view=article&id=5688:consumo-de-tabaco-esta-diminuindo-mas-ritmo-de-reducao-ainda-e-insuficiente-alerta-novo-relatorio-da-oms&Itemid=839>. Acesso em: 20/01/2020.

PAUMGARTTEN, F. A critical appraisal of the harm reduction argument for heat-not-burn tobacco products. **Revista Panamericana de Salud Pública**, [s.l.], v. 42, p.1-6, 27 dez. 2018. Pan American Health Organization. <http://dx.doi.org/10.26633/rpsp.2018.161>.

PHILIP MORRIS INTERNATIONAL (EUA). **Our Smoke-Free Products**. 2019. Disponível em: <<https://www.pmi.com/smoke-free-products>>. Acesso em: 24 ago. 2019.

PHILIP MORRIS INTERNATIONAL. Investor information, 2018. Disponível em: <<http://phxcorporate-ir.net/External.File?item=UGFyZW50SUQ9NjkzODEwfENoaWxkSUQ9NDEwNTc5fFR5cGU9MQ==&t=1>>. Acesso em: 20 Dez 2019.

PHILIP MORRIS INTERNATIONAL. IQOS 3 and IQOS 3 multi: global Launch, 2018. Available: <https://www.pmi.com/media-center/news/iqos-3-and-iqos-3-multi-global-launch> [Accessed 20 Dec 2018].

PHILIP MORRIS PRODUCTS S.A. Modified Risk Tobacco Product (MRTP) applications. 2016. Disponível em: <https://www.fda.gov/TobaccoProducts/Labeling/MarketingandAdvertising/ucm546281.htm>. Acesso em: 16 Fev 2018.

PINTO M, BARDACH A, PALACIOS A, BIZ AN, ALCARAZ A, RODRÍGUEZ B, AUGUSTOVSKI F, PICHON-RIVIERE A. Carga de doença atribuível ao uso do tabaco no Brasil e potencial impacto do aumento de preços por meio de impostos. **Documento técnico IECS N° 21**. Instituto de Efectividad Clínica y Sanitaria, Buenos Aires, Argentina. Maio de 2017. Disponível em: www.iecs.org.ar/tabaco. Acesso em: 20 dez 2019.

POYNTON S, SUTTON J, GOODALL S, et al. A novel hybrid tobacco product that delivers a tobacco flavour note with vapour aerosol (Part 1): Product operation and preliminary aerosol chemistry assessment. **Food Chem. Toxicol.** 2017;106:522–32.

PRATTE P, COSANDEY S, GOUJON GINGLINGER C. Investigation of solid particles in the mainstream aerosol of the Tobacco Heating System THS2.2 and mainstream smoke of a 3R4F reference cigarette. **Hum. Exp. Toxicol.** 2017;36:1115–20.

PROTANO C, MANIGRASSO M, AVINO P, et al. Second-hand smoke exposure generated by new electronic devices (IQOS® and e-cigs) and traditional cigarettes: submicron particle behaviour in human respiratory system. *Ann Ig* 2016;28:109–12.

PROTANO C, MANIGRASSO M, AVINO P, et al. Second-hand smoke generated by combustion and electronic smoking devices used in real scenarios: Ultrafine particle pollution and age-related dose assessment. *Environ Int* 2017;107:190–5.

SCHALLER JP, KELLER D, POGET L, et al. Evaluation of the Tobacco Heating System 2.2. Part 2: Chemical composition, genotoxicity, cytotoxicity, and physical properties of the aerosol. **Regul Toxicol Pharmacol** 2016;81 Suppl 2:S27–S47.

SCHALLER JP, PIJNENBURG JP, AJITHKUMAR A, et al. Evaluation of the Tobacco Heating System 2.2. Part 3: Influence of the tobacco blend on the formation of harmful and potentially harmful constituents of the Tobacco Heating System 2.2 aerosol. **Regul Toxicol Pharmacol** 2016;81 Suppl 2:S48–S58.

SIMONACIVIVUS E, MCNEILL A, SHAHAB L, BROSE L. Heat-not-burn tobacco products: a systematic literature review. **The BMJ** 2019; 28: 582-594.

STOKLOSA M, CAHN Z, NARGIS N, DROPE J. Effect of IQOS introduction on cigarette sales: evidence of decline and replacement. **Tobacco Control** 2019;0:1–7. doi:10.1136/tobaccocontrol-2019-054998

STOKLOSA M., CAHN Z., LIBER À., NAGIS N., DROPE J. Effects of IQOS introduction on cigarette sales: evidence of decline and replacement. *Tobacco Control*. 2019; 0:1-7.

TABUCHI T., GALLUS S., SHINOZAKI T., NAKAYA T, KUNUGITA N., COLWELL N. Heat-not-burn tobacco product use in Japan: its prevalence, predictors and perceived symptoms from exposure to secondhand heat-not-burn tobacco aerosol. **Tobacco Control** 2018;27:e25–e33.

TALHOUT, Reinskje et al. Hazardous Compounds in Tobacco Smoke. **International Journal Of Environmental Research And Public Health**. Basel, Suíça, p. 613-628. fev. 2011.

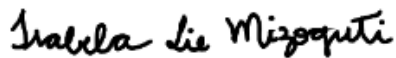
THE UNION. The Union's position on heated tobacco products (HTP), 2018. Disponível em: <<https://www.theunion.org/what-we-do/publications/official/body/Heated-Tobacco-Product-Union-Position-Statement-Final-25.01.18.pdf>>. Acesso em: 20 mar. 2020

WORLD HEALTH ORGANIZATION (WHO). **Heated tobacco products (HTPs) market monitoring information sheet**. Disponível em: <https://www.who.int/tobacco/publications/prod_regulation/htps-marketing-monitoring/en/>. Acesso em: 25 ago. 2019.

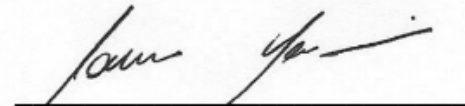
WORLD HEALTH ORGANIZATION (WHO). **Tobacco key facts**. 2019. Disponível em: <<https://www.who.int/en/news-room/fact-sheets/detail/tobacco>>. Acesso em: 20 Fev 2020.

WORLD HEALTH ORGANIZATION (WHO). Tobacco Products (HTP) information sheet. Disponível em: <https://www.who.int/tobacco/publications/prod_regulation/heated-tobacco-products/en/> . Acesso em: 20 Fev. 2020.

7. ANEXOS



Assinatura do(a) aluno(a)



Assinatura do(a) orientador(a)