

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

**CIGARROS ELETRÔNICOS DE NICOTINA E SEUS IMPACTOS NA SAÚDE E
SOCIEDADE**

Victoria Vieira Ribeiro

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

Orientadora: Prof. Dra. Tania Marcourakis

São Paulo

2023

SUMÁRIO

LISTA DE FIGURAS.....	3
1. RESUMO.....	4
ABSTRACT.....	4
2. METODOLOGIA.....	5
3. INTRODUÇÃO.....	6
3.1 Evidências iniciais.....	6
3.2 Histórico regulatório e Ações.....	7
3.3 Lesão Pulmonar Associada ao Uso de Cigarros eletrônicos ou <i>Vaping</i> (EVALI).....	8
3.4 A nicotina e seus efeitos na função cerebral.....	9
4. DISCUSSÃO E RESULTADOS.....	10
4.1 Histórico dos Cigarros eletrônicos de Nicotina e seus componentes.....	10
4.1.1 Histórico e Componentes do Cigarro Eletrônico.....	10
4.1.2 <i>JUUL</i> : crescimento e queda.....	13
4.1.3 Componentes metálicos e seus riscos.....	15
4.1.4 Componentes dos E-Líquidos e sabores.....	17
4.1.5 O mercado <i>online</i> de Cigarros Eletrônicos.....	18
4.2 Nicotina e seus efeitos na modulação do cérebro.....	19
4.2.1 Nicotina e ações cerebrais.....	19
4.2.2 Liberação de nicotina entre as gerações de dispositivos.....	21
4.2.3 Neuroadaptação.....	23
4.3. Crises de EVALI e Riscos a saúde.....	24
4.3.1 EVALI.....	24
4.3.2 Estresse oxidativo e Inflamação.....	26
4.3.3 Riscos durante a gravidez.....	28
4.4 Curto paralelo entre as legislações ANVISA X FDA X EMA.....	28
4.4.1 Panorama geral, EMA e FDA.....	28
4.4.2 ANVISA.....	30
4.5. Saúde mental, comportamento de risco e ações públicas.....	31
5. CONCLUSÃO.....	33
6. REFERÊNCIAS.....	34

LISTA DE FIGURAS

Figura 1: Foto retirada do site “The Real Cost” do FDA, promovendo a campanha sobre os riscos do uso de cigarros eletrônicos entre jovens e adolescentes norte-americanos.

Figura 2: Esquemas de dispositivos de entrega eletrônica de nicotina (ENDS) mostrando quatro diferentes gerações.

Figura 3: Propaganda veiculada online para a venda de “*cigalike*”

Figura 4: Propaganda de cigarro eletrônico veiculada pela empresa *JUUL Labs Inc.*

Figura 5: A ativação do receptor colinérgico nicotínico desencadeia a liberação de diversos neurotransmissores, os quais podem mediar distintos comportamentos em indivíduos fumantes.

1. RESUMO

O uso de cigarros eletrônicos está se popularizando entre os jovens e adolescentes, tornando-se a forma mais comum de consumo de nicotina nos Estados Unidos. No entanto, muitos jovens não sabem que os dispositivos *vape* em muitos casos contêm altas concentrações de nicotina, e estudos sugerem que esse dispositivo pode servir como introdutório para outros tipos de produtos de nicotina, incluindo cigarros comuns, assim como encorajar o tabagismo entre os adolescentes. A segunda substância psicoativa mais consumida mundialmente, depois do álcool, é a nicotina. Embora tenha havido uma diminuição no hábito de fumar em muitos países com IDH elevado, o tabagismo ainda é prevalente em nações de renda média e baixa. O transtorno por uso de nicotina é predominante entre os fumantes. O fornecimento de nicotina do cigarro eletrônico e outros efeitos podem variar dependendo da concentração de nicotina líquida no tanque e da experiência do usuário. A nicotina produz efeitos gratificantes no humor, cognição, estresse e ansiedade, especialmente por meio da liberação de dopamina. Regulações estão sendo estabelecidas na União Europeia, nos Estados Unidos e Brasil para garantir a proteção dos usuários, estabelecer limites nas concentrações de nicotina e regulamentar a qualidade e a segurança dos componentes. São necessárias mais pesquisas para entender se a experiência com cigarros eletrônicos leva ao uso regular de tabaco e se a regulamentação está adequada aos produtos de cigarros eletrônicos, para que sejam evitados novos casos de EVALI, como a crise ocorrida nos EUA, em 2020. Por fim, é importante a identificação de um método de classificação para os diferentes sabores de e-líquidos e entender como o gosto pode atrair diferentes faixas etárias de consumidores, além de ser possível entender que essa é uma das novas estratégias da indústria do tabaco para atrair pessoas ao tabagismo, principalmente jovens e adolescentes.

ABSTRACT

E-cigarette use is gaining popularity among youth and teens, making it the most common form of nicotine consumption in the United States. However, many young people are unaware that vape devices in many cases contain high concentrations of nicotine, and studies suggest that this device can serve as a starter for other types of nicotine products, including regular cigarettes, as well as encourage smoking among teenagers. The second most consumed psychoactive substance worldwide, after alcohol, is nicotine. Although there has been a decline in smoking in many high HDI countries, smoking is still prevalent in low- and middle-income nations. Nicotine use disorder is prevalent among smokers. E-cigarette nicotine delivery and other effects may vary depending on liquid nicotine concentration in the tank and user experience. Nicotine produces rewarding effects on mood, cognition, stress and anxiety, especially through the release of dopamine. Regulations are being established in the European Union, the United States and Brazil to ensure the protection of users, establish limits on nicotine concentrations and regulate the quality and safety of components. More research is needed to understand whether experience with electronic cigarettes leads to regular tobacco use and whether regulation is adequate for electronic cigarette products, so that new cases of EVALI, such as the crisis that occurred in the USA in 2020, are avoided. Finally, it is important to identify a classification method for the different flavors of e-liquids and understand how taste can attract different age groups of consumers, in addition to being able to

understand that this is one of the new strategies of the tobacco industry to attract people to smoking, mainly young people and adolescents.

2. METODOLOGIA

A revisão bibliográfica foi baseada em artigos, trabalhos científicos, além de publicações do Food and Drug Administration (FDA), European Medicines Agency (EMA) e Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA), sendo materiais nas línguas inglesa e portuguesa, publicados a partir do ano de 2013.

A busca foi realizada nos bancos de dados científicos disponíveis para a comunidade da Universidade de São Paulo e acessíveis por meio do Sistema Integrado de Bibliotecas da USP (SiBi), como PubMed, Elsevier, Science e BMJ Journals – Tobacco Control.

Para os critérios de inclusão selecionaram-se artigos nos idiomas português e inglês, que foram publicados em revistas científicas sobre cigarros eletrônicos e seus riscos, além disso, foram incluídos artigos que apresentem resultados de pesquisas com populações de jovens e adolescentes tabagistas, além de resultados de análises laboratoriais, Assim como artigos que tenham sido publicados a partir de 2013 até as publicações mais recentes sobre o tema cigarros eletrônicos. Para os critérios de exclusão, não foram selecionados trabalhos publicados antes de 2013, sobre o tema cigarros eletrônicos e não relacionados ao tema, além de artigos que apresentavam resultados não confiáveis, retirados de blogs e sites que não são baseados em conteúdo científico.

Sobre assuntos relacionados à farmacologia e mecanismo de ação da nicotina utilizou-se de artigos publicados antes de 2013, fora do período proposto, dada a maior abrangência temporal e disponibilidade de assuntos atualizados relacionados ao tema.

3. INTRODUÇÃO

3.1 Evidências iniciais

Terminologia: Produtos *Vape*, descrevem cigarros eletrônicos, *containers* de refil e e-líquidos. O termo “*vapers*” se refere a pessoas que consomem produtos *vape* e “*vaping*” já considerado um verbo no inglês, é o ato de usar dispositivos *vape*.

A popularidade dos dispositivos *vape* está crescendo entre os adolescentes e jovens, já sendo a forma mais comum de consumo de nicotina nos Estados Unidos ⁽¹⁾. Os dados demonstram que a maioria dos adolescentes mal sabe que esses dispositivos contêm nicotina e assumem que o conteúdo do tanque é apenas essência ⁽¹⁾. Além disso, os dispositivos são fáceis de esconder, pois não deixam uma nuvem característica da fumaça produzida por um cigarro de tabaco no ar e são muito semelhantes à *pen-drives* ⁽¹⁾.

Evidências iniciais sugerem que o *vape* pode servir como um produto introdutório para outros tipos de produtos de nicotina, entre adolescentes e jovens, incluindo os cigarros comuns, que são conhecidos por causar doenças e morte prematura ⁽²⁾. Um estudo mostrou que alunos que usaram cigarros eletrônicos, quando estavam no primeiro ano do ensino médio, eram mais propensos do que outros alunos do primeiro ano, não usuários de cigarros eletrônicos, a começar a fumar cigarros e outros produtos de tabaco, no ano seguinte ⁽²⁾. Outro estudo apoia esses achados, mostrando que alunos do ensino médio que usaram cigarros eletrônicos no último mês, tiveram 7 vezes mais chances de relatar que estavam fumando cigarros, quando questionados cerca de 6 meses depois, em comparação aos alunos que responderam não consumir cigarros eletrônicos ⁽³⁾. Notavelmente, o inverso não é verdadeiro, ou seja, os alunos que informaram que fumavam cigarros não eram mais propensos a relatar o uso de cigarros eletrônicos quando questionados cerca de seis meses depois ⁽³⁾. Como no estudo anterior, esses resultados sugerem que os adolescentes que usam cigarros eletrônicos correm um risco maior de fumar cigarros no futuro ⁽³⁾. São necessárias mais pesquisas para entender se a experiência com cigarros eletrônicos leva ao uso regular de tabaco ⁽⁴⁾.

3.2 Histórico regulatório e Ações

A União Europeia em 2014 apresenta a Diretiva 2014/40/UE - Diretiva de Produtos de Tabaco (TPD), relativa à fabricação, apresentação e venda de tabaco, produtos e afins, revogando a Diretiva 2001/ 37/EC, e buscando garantir a proteção dos usuários contra problemas de segurança, além de estabelecer limites nas concentrações de nicotina ⁽⁵⁾. A diretiva regulamenta a qualidade e a segurança das peças e componentes, principalmente sobre o e-líquido e seu tanque ⁽⁵⁾. O cartucho de e-líquido foi limitado a 10 mL por tanque de armazenamento, e a concentração máxima de nicotina não deve ser superior a 20 mg/mL. O e-líquido deve ser testado por laboratórios credenciados, incluindo os testes para a medição dos teores de alcatrão, nicotina e monóxido de carbono emitidos pelos cigarros. ⁽⁵⁾.

Quase uma década após a entrada dos dispositivos de entrega eletrônica de nicotina (ENDS) no mercado norte americano, o FDA passou a regulamentá-los, sendo classificados como produtos derivados de tabaco. Entre 2014 e 2018, a prevalência de tabagismo na população geral diminuiu ligeiramente, mas foi identificado um aumento significativo (46,2%) entre os jovens de 18 a 24 anos ⁽⁶⁾. Uma tendência análoga foi observada para os adolescentes – um aumento do uso de 0,6% em 2011 para 4,9% em 2018, entre os alunos do Fundamental 2 (Idades 11-13) e de 1,5% para 20,8%, entre os alunos do ensino médio (Idades 14-18) no mesmo período. Tendências semelhantes também foram descritas na Grã-Bretanha, Hong Kong e Taiwan ⁽⁷⁾.

Em agosto de 2020 o FDA começa a anunciar agressivamente campanhas de prevenção para jovens (figura 1), destacando um dos muitos aspectos alarmantes do uso de cigarros eletrônicos que, de acordo com dados recentes, os adolescentes que fazem o uso de *vape* são mais propensos a começar a fumar cigarros, colocando-os em risco de uma vida inteira de tabagismo e doenças relacionadas. Como os novos anúncios afirmam: 'não é mágica, é estatística' ⁽⁸⁾.



Figura 1: Traduzido: “Uma abordagem econômica para prevenir o tabagismo entre jovens”. Foto retirada do site “The Real Cost” do FDA, promovendo a campanha sobre os riscos do uso de cigarros eletrônicos entre jovens e adolescentes norte-americanos.

Fonte: FDA, *A Cost-Effective Approach to Preventing Youth Cigarette Smoking*. Disponível em: <https://www.fda.gov/tobacco-products/real-cost-campaign/real-cost-cost-effective-approach>. Acesso em: 05 mai 2023

No Brasil o consumo de cigarros eletrônicos é proibido pela ANVISA desde 2009, conforme resolução RDC nº 46, de 28 de agosto de 2009. Em julho de 2022, a Agência decidiu manter a proibição de importação, propaganda e venda de cigarros eletrônicos. Essa decisão se baseou no princípio da precaução, devido à inexistência de dados científicos que comprovem as alegações atribuídas a esses produtos. A ANVISA aponta que estudos científicos mostram que o uso dos dispositivos eletrônicos para fumar (DEFs) está relacionado ao aumento do risco de jovens ao tabagismo, potencial de dependência e diversos danos à saúde pulmonar, cardiovascular e neurológica. Entretanto, a comercialização ocorre de forma ilegal no país⁽⁹⁾.

3.3 Lesão Pulmonar Associada ao Uso de Cigarros eletrônicos ou *Vaping* (EVALI)

O aumento da incidência (reconhecida recentemente nos EUA como um surto nacional) de Lesão Pulmonar Associada ao Uso de Produtos Eletrônicos ou *Vaping*, (do inglês, *E-cigarette or Vaping product use-Associated Lung Injury* - EVALI), levantou uma preocupação significativa. Em 14 de janeiro de 2020, havia 2.668

casos de EVALI hospitalizados (incluindo 60 mortes), sendo que quase metade dos pacientes necessitou de cuidados intensivos para tratar a insuficiência respiratória⁽¹⁰⁾. A maioria dos pacientes diagnosticados com EVALI tinha menos de 35 anos de idade e relatou o uso de produtos de cigarro eletrônico, contendo tetraidrocanabinol (THC) (82%), adquiridos principalmente de fontes informais. Portanto, o surto foi associado aos produtos de cigarro eletrônico contendo THC, embora a causa precisa da doença permaneça desconhecida⁽¹⁰⁾. As evidências não são suficientes para descartar a contribuição de outros produtos químicos, incluindo os provenientes de produtos THC ou não THC.

Os casos de EVALI foram relatados pela primeira vez ao Centro de Controle e Prevenção de Doenças (CDC) em agosto de 2019 e aumentaram rapidamente em números, o que sugere uma nova exposição ou uma exposição aumentada a um ou mais agentes tóxicos do cigarro eletrônico. A estratégia laboratorial para a determinação das causas foi à análise da lavagem do líquido broncoalveolar (BAL - do inglês, *bronchoalveolar liquid*) dos pacientes internados com a síndrome. Em setembro de 2019, o Laboratório *Wadsworth Center* do Departamento de Saúde do Estado de Nova York relatou resultados de 34 pessoas que usaram cigarros eletrônicos contendo THC. Muitos desses pacientes usaram diferentes tipos de cigarros eletrônicos, porém em pelo menos cada um deles foi identificado o componente acetato de vitamina E, uma substância química que é usada como agente espessante em produtos ilícitos que contém THC⁽¹¹⁾.

3.4 A nicotina e seus efeitos na função cerebral

O uso de cigarros eletrônicos pode potencialmente desempenhar um papel nos desajustes sociais de adolescentes e jovens, incluindo aprendizado e desempenho acadêmico ruins, aumento do comportamento agressivo e impulsivo, má qualidade do sono, déficits de atenção, memória e cognição prejudicadas, aumento da depressão e ideação suicida⁽¹²⁾.

Os receptores nicotínicos de acetilcolina (nAChRs) são reguladores críticos do desenvolvimento cerebral, que exibem maior padrão de expressão durante a formação e maturação do SNC⁽¹²⁾. O estresse oxidativo e nitrosativo, assim como a inflamação, estão relacionados ao transtorno depressivo maior e à dependência da

nicotina. A associação, incluindo aumento de citocinas pró-inflamatórias, aumento das proteínas de fase aguda e diminuição de antioxidantes, podem ser alguns dos potenciais mecanismos fisiopatológicos envolvidos no processo de aceleração de doenças e seus fatores subjacentes ⁽¹³⁾.

4. DISCUSSÃO E RESULTADOS

4.1 Histórico dos Cigarros eletrônicos de Nicotina e seus componentes.

4.1.1 Histórico e Componentes do Cigarro Eletrônico

Todos os dispositivos de cigarros eletrônicos são constituídos por no mínimo três componentes sendo um atomizador, um cartucho ou tanque de armazenamento de líquido que pode ser refil ou descartável e uma bateria como fonte de energia. Existem inúmeras opções de produtos de cigarro eletrônicos descartáveis e reutilizáveis, o que representa uma ampla variação na configuração do produto e na funcionalidade do componente ⁽¹⁴⁾. Desde sua primeira patente com atomizador registrada em 2003, até sua definitiva entrada no mercado norte-americano em 2006 e seu ápice em 2018, os modelos dos cigarros eletrônicos mudaram substancialmente ao longo do tempo, em um total de 4 gerações registradas como ENDS ⁽¹⁴⁾ (figura 2).

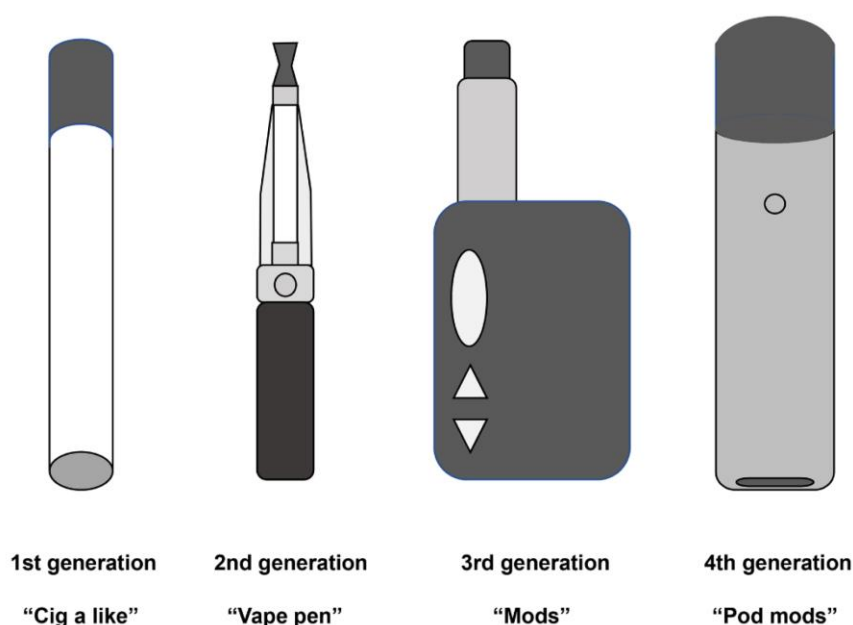


Figura 2: Traduzido: 1ª geração – “Cig a like”; 2ª geração – “Vape pen”; 3ª geração – “mods”; 4ª geração “pod mods”. Esquemas de dispositivos de entrega eletrônica de nicotina (ENDS) mostrando quatro diferentes gerações.

Fonte: WANG, Lilan; WANG, Yao; CHEN, Jianwen; LIU, Peiqing; LI, Min. A Review of Toxicity Mechanism Studies of Electronic Cigarettes on Respiratory System. International. Journal of Molecular Sciences, [S.l.], v. 23, n. 9, p. 5030, 2022. Disponível em: www.mdpi.com/1422-0067/23/9/5030/htm#fig2. Acesso em: 11 mai. 2023.

Os modelos de primeira geração projetados para serem semelhantes aos cigarros ou charutos reais, também são conhecidos como “*cigalike*” (*cig-a-like*), que em tradução da língua inglesa significa “como um cigarro” e geralmente contém um cartomizador ⁽¹⁵⁾, que é a combinação de um atomizador e um cartucho ⁽¹⁶⁾. Quando o usuário dá uma tragada ou pressiona um botão, uma bobina de aquecimento é ativada, e posteriormente, vaporiza o líquido do cigarro, criando um vapor que pode ser inalado. Muitos modelos dessa geração possuem um *LED* na ponta do dispositivo que também acende quando é tragado ⁽¹⁵⁾ (figura 3)

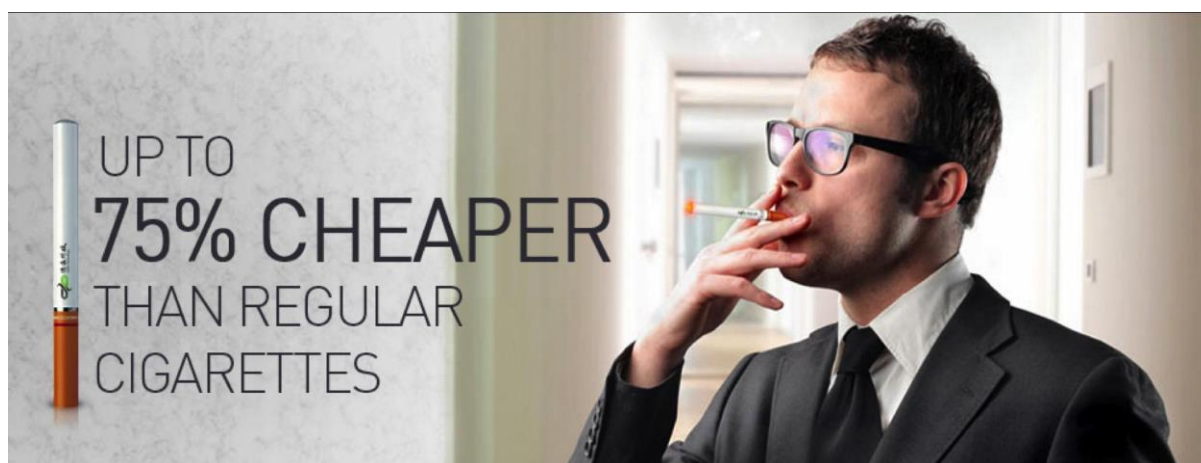


Figura 3: Traduzido: “Até 75% mais barato que os cigarros comuns”. Propaganda veiculada online para a venda de “*cigalike*” -

Fonte: Stanford University. Tobacco Documents Library. "ECIG - Flavors and Packaging." Disponível em: https://tobacco.stanford.edu/tobacco_main/ecig.php. Acesso em: 9 de maio de 2023.

Os dispositivos de segunda geração parecem menos com um cigarro comum e geralmente contém baterias e cartuchos recarregáveis ⁽¹⁷⁾, podem ser utilizados com uma variedade de atomizadores, cartomizadores e sistemas de tanque, facilitando a personalização do dispositivo, seja no sabor ou na quantidade de nicotina inserida ⁽¹⁵⁾.

Os de terceira geração, também conhecidos como “*mods*”, têm tanques maiores com configurações de tensão variável e outros recursos ajustáveis ⁽¹⁷⁾. O usuário pode ajustar a tensão aplicada sobre o atomizador usando uma unidade de controle,

que pode ser configurada para diferentes modos. Os atomizadores geralmente ficam em contato direto com o fluido e usam diferentes tipos de bobinas ou pavios que podem ser substituídos. Alguns vêm com controladores de sopro e podem ser baixados *softwares* para que o usuário possa programar seu próprio nível de tensão e monitorar seus padrões de uso ⁽¹⁵⁾.

E por fim, os cigarros eletrônicos menores de quarta geração, incluindo o *JUUL*, têm cápsulas descartáveis ou recarregáveis, também chamadas de *pods*, e se houver, configurações ajustáveis manualmente ⁽¹⁷⁾. Semelhante a um *pen-drive*, o dispositivo *JUUL* é fino e retangular, e é composto por um invólucro de alumínio, uma placa de circuito, uma bateria, um ímã (para o carregador USB), uma luz de *LED* e um sensor de pressão, para a ativação. Os ingredientes líquidos em um *JUUL pod* são propileno glicol, glicerina vegetal, nicotina como sal de benzoato e sabores ⁽¹⁸⁾ (figura 4).



Figura 4: Traduzido: “Cadastre-se para ganhar 25% de desconto na primeira compra – Compre JUUL - Vaporizado”; Propaganda de cigarro eletrônico veiculada pela empresa *JUUL Labs Inc.*
Fonte: Stanford University. Tobacco Documents Library. “JUUL, JUUL Labs Inc. – img28246”. Disponível em: <https://tobacco.stanford.edu/ecig/img28246/>. Acesso em 28 abr 2023

A tecnologia patenteada do sal de nicotina da *JUUL* fornece um aerossol com alto teor de nicotina, rapidamente inalado e absorvido na corrente sanguínea ⁽¹⁸⁾. O conteúdo de nicotina dos cigarros eletrônicos da primeira geração foi limitado pelo

uso de nicotina de base livre e alcalina (não protonada, com pH 7–9) de sabor áspero e mais difícil de inalar ⁽¹⁹⁾. Isso obriga os dispositivos de primeira geração a terem concentrações de nicotina mais baixas para permanecerem palatáveis. A *JUUL Labs Inc.* patenteou a tecnologia com sal de nicotina, que usa ácido benzoico para produzir um e-líquido com pH 5,5 que minimiza a aspereza e a irritação com a inalação, e assim adaptando-se à experiência do usuário ⁽¹⁸⁾. Como os dispositivos de alta potência vaporizam muito mais líquido por sopro, as concentrações de nicotina no plasma podem aumentar rapidamente durante o *vaping* ⁽¹⁷⁾. Alguns estudos mostraram que um cigarro eletrônico pode fornecer tanto ou, em alguns casos, até mais nicotina do que um cigarro convencional. Um *JUUL pod* parece capaz de fornecer a nicotina equivalente a fumar cerca de um maço de cigarros, com variabilidade de produto e usuário ⁽¹⁸⁾. Também há evidências de que as formulações de sais de nicotina estão associadas a maiores níveis de exposição e absorção mais rápida de nicotina ⁽¹⁷⁾.

4.1.2 *JUUL*: crescimento e queda

A marca americana *JUUL* foi desenhada para ajudar fumantes adultos a parar de fumar, mas ao invés disso, atraiu os jovens e adolescentes e é considerada como a corresponsável pela explosão de EVALI nos EUA, em 2018 ⁽²⁰⁾. Lançada no mercado em 2015 revolucionou a indústria do tabaco, com um *design* de ponta e alta tecnologia. O dispositivo se tornou tão popular que passou a ser um verbo na língua inglesa, conhecido como “*juuling*” (o ato de fumar *JUUL*). A publicidade da marca foi direcionada ao público jovem e apresentava cartuchos com sabores divertidos como manga, frutas vermelhas, pepino, menta e *creme brulée* ⁽²¹⁾. Uma análise de tendências do Google de 'cigarros *JUUL* de nicotina' indicou que as pesquisas atingiram um pico em novembro de 2018 ⁽¹⁸⁾, quando a marca atingiu seu auge e dominou 70% do mercado de cigarros eletrônicos ⁽²²⁾, no mesmo período que os EUA relataram uma queda histórica nas taxas de tabagismo, atingindo um novo mínimo de 10,8% ⁽²³⁾.

Como estratégia para crescer nas redes, os publicitários da empresa organizaram eventos e contrataram influenciadores de mídias sociais para postar a si mesmos “*juuling*” e logo os usuários das redes passaram a compartilhar seu próprio conteúdo, principalmente no *Instagram*, *Snapchat* e *Twitter* ⁽²⁴⁾. Com 2 anos no

mercado, a popularidade do *JUUL* disparou, em 2017, a empresa já controlava 29%, quase 1/3 do mercado e gerou 224 milhões de dólares em receita ^(22, 23). No mesmo período, em 1 ano, o número de dispositivos vendidos cresceu de 2,2 milhões para 16,2 milhões ⁽²⁴⁾.

A embalagem inicial da marca, não deixava claro que os *pods* continham altas quantidades de nicotina, sendo colocado apenas a informação “5% de força” ou “3% de força”, que na realidade se referem a 40 mg e 28 mg de nicotina em sua composição, o que é equivalente a um maço com 20 cigarros comuns de tabaco ⁽¹⁸⁾. Em setembro de 2018, o FDA adverte que o uso de cigarros eletrônicos por jovens está atingindo proporções epidêmicas, realizando novas e agressivas medidas, incluindo o reexame da política de conformidade em relação aos cigarros eletrônicos com sabor. Cartas de advertência e multas foram encaminhadas para mais de 1.300 varejistas e 5 grandes fabricantes apontados por vender cigarros para menores de idade, no maior esforço coordenado de fiscalização na história da agência. O FDA solicitou que os fabricantes fornecessem um plano para mitigar as vendas para jovens em 60 dias ⁽²⁵⁾.

Em outubro de 2018, o FDA surpreendeu a fabricante de cigarros eletrônicos *JUUL* em sua sede em São Francisco (Califórnia), e apreendeu mais de mil páginas de documentos relacionados às práticas de *marketing* da empresa. Em resposta imediata, a marca eliminou os sabores divertidos, mantendo apenas os sabores tabaco, menta e mentol, além disso, aumentou a restrição para as vendas em seu site e gradualmente eliminou todas as redes sociais ⁽²⁰⁾. No final de 2018, a empresa *Altria*, uma das maiores marcas de tabaco do mundo, também dona da marca de cigarros *Marlboro*, investiu 12,8 bilhões de dólares, por 35% de participação, apostando que os populares dispositivos de cigarros eletrônicos da *JUUL*, apresentavam uma alternativa lucrativa aos produtos de tabaco. A *Altria* tem tentado diversificar suas ofertas de produtos para cigarros eletrônicos, à medida que o uso tradicional do tabaco continua diminuindo ⁽²⁶⁾.

Em 23 de junho de 2022 o FDA emitiu ordens de negação de *marketing* (MDOs) para a *JUUL Labs Inc.* incluindo todos os seus produtos que não atendem aos requisitos de saúde e segurança. Como resultado, a empresa deveria parar de vender e distribuir esses produtos e, além disso, aqueles atualmente no mercado

dos EUA também deveriam ser recolhidos. O FDA determinou que os pedidos careciam de evidências suficientes sobre o perfil toxicológico dos produtos para demonstrar que a comercialização seria apropriada para a proteção da saúde pública. Algumas das descobertas do estudo da empresa levantaram preocupações devido a dados insuficientes e conflitantes - inclusive sobre genotoxicidade e produtos químicos potencialmente nocivos lixiviados das cápsulas de e-líquido - que não foram abordadas adequadamente e impediram o FDA de concluir um exame toxicológico completo de avaliação de risco dos produtos mencionados nos aplicativos da empresa ⁽²⁷⁾.

Em julho de 2022, o FDA reabriu o processo contra a *JUUL Labs Inc.* a pedido de seus advogados e após um tribunal federal impedir a imediata proibição das vendas da marca. Assim, a *JUUL* pode continuar vendendo seus produtos enquanto a revisão do FDA prossegue ⁽²⁸⁾. O golpe financeiro contribuiu para uma queda de quase 60% nos ganhos trimestrais da *Altria* de US\$ 0,49 por ação. Excluindo a *JUUL* e outras despesas únicas, ainda assim, o lucro ajustado da *Altria* foi de US\$ 1,26 por ação, um pouco acima das estimativas de *Wall Street* para o ano de 2022 ⁽²⁶⁾.

4.1.3 Componentes metálicos e seus riscos

Estudos realizados com usuários experientes de cigarros eletrônicos mostraram que quantidades substanciais de nicotina podem ser absorvidas nos pulmões em cada tragada. A absorção de nicotina também pode ser influenciada pelo tipo de dispositivo de cigarro eletrônico utilizado e estudos recentes mostraram que os dispositivos de quarta geração oferecem uma potência alta ao atomizador para a produção do aerossol, o que pode fornecer nicotina de forma mais rápida e eficiente para os pulmões ⁽²⁹⁾.

Além disso, há também estudos que identificam os riscos associados às partes metálicas dos cigarros eletrônicos. As bobinas de aquecimento são feitas de ligas complexas e vários metais. Além da exposição ao níquel e o cromo que estão entre os metais de particular preocupação ⁽³⁰⁾, foram encontrados em amostras de aerossóis de e-líquidos, os metais chumbo, zinco, manganês, arsênio, cobre e estanho ⁽¹⁷⁾. Níquel foi encontrado em amostras de urina e saliva, e cromo em

amostras de saliva de voluntários. Os resultados mostram o uso de cigarros eletrônicos como uma fonte relevante de exposição a metais tóxicos. Embora os efeitos de tais exposições à saúde humana só possam ser identificados em estudos de longo prazo, o cromo hexavalente e alguns compostos de níquel são metais altamente tóxicos e agentes bem estabelecidos de câncer de pulmão, nariz e mama ⁽³⁰⁾.

A inalação prolongada de metais pode ter sérios efeitos adversos à saúde, uma vez que eles são rapidamente absorvidos pelo trato respiratório. Estudos em camundongos mostram que a inalação prolongada de nanopartículas de hidróxido de níquel resultou em estresse oxidativo e inflamação nos tecidos pulmonares e cardíacos. Em humanos, a exposição crônica ao níquel e ao cromo, além do câncer, foi associada à diminuição da função pulmonar, aumento do risco de asma, bronquite e doenças cardiovasculares. A exposição inalatória ao níquel pode também induzir rinite e sinusite, enquanto a exposição ao cromo (VI) pode levar a mutações, aberrações cromossômicas e danos ao DNA ⁽³⁰⁾.

A frequência de substituição da bobina também pode influenciar a exposição ao metal. Um estudo identificou que trocas mais frequentes das bobinas estão associadas a concentrações mais altas de níquel na urina ⁽³⁰⁾. Além disso, o uso de uma voltagem mais alta também pode influenciar a transferência de metal para os aerossóis dos cigarros eletrônicos. Estudos anteriores identificaram que a geração de aerossóis e os subprodutos da degradação térmica aumentam linearmente com o aumento da voltagem. A potência do dispositivo, medida em watts, é uma função da tensão da bateria e da resistência da bobina. Muitos cigarros eletrônicos operam entre 5 e 10 W, mas sua potência pode chegar até 200W ⁽¹⁷⁾.

4.1.4 Componentes dos E-Líquidos e sabores

O número de sabores de e-líquidos disponíveis ultrapassou 7.500 em 2014 e ainda está aumentando. Os solventes no e-líquido consistem em uma base de propileno glicol (PG) e glicerol ou glicerina vegetal (GLY) e uma quantidade variável de nicotina e aromatizantes ⁽³¹⁾. Pesquisadores levantaram preocupações sobre a toxicidade por inalação desses solventes isoladamente, mesmo sem nicotina e produtos químicos aromatizantes. Quando o propileno glicol e a glicerina vegetal

são expostos ao calor, os produtos de decomposição incluem três aldeídos: formaldeído, acroleína e acetaldeído. O formaldeído reage com os solventes durante a vaporização e produz os hemiacetais, conhecidos agentes liberadores de formaldeído. Os hemiacetais residem na fase particulada do aerossol e, por isso, são capazes de fornecer formaldeído que pode se depositar mais profundamente nos pulmões do que o formaldeído gasoso ⁽¹⁷⁾.

Um estudo de 2017 relatou a presença dos hemiformais, propilenoglicol hemiformal e glicerol hemiformal como produtos da reação de PG/GLY com HCHO que são formados durante a geração do aerossol, derivados de uma única tragada de um cigarro eletrônico. Os produtos identificados por ressonância magnética nuclear incluem glicidol, um provável carcinógeno humano do Grupo 2A, segundo a Agência Internacional de Pesquisa sobre o Câncer (IARC). Além disso, vários outros produtos foram identificados pela primeira vez em aerossóis de cigarros eletrônicos, como os isômeros reativos de álcool vinílico, (Z)-prop-1-en-1-ol e (E)-prop-1-en-1-ol, e a dihidroxiacetona, o principal ingrediente de produtos de bronzeamento artificial e que levantou preocupações quanto ao risco de inalação ⁽³²⁾.

Há uma grande variação na nomenclatura das categorias de sabor de e-líquidos, que não foram classificados de forma consistente. Por isso, em 2018, pesquisadores desenvolveram uma “roda de sabores” composta por 13 categorias principais e 90 subcategorias. A aplicação de uma roda de sabores para e-líquidos facilita a comunicação entre pesquisadores, consumidores e formuladores de políticas, o que melhora a interpretação dos dados e aumenta a comparabilidade dos resultados entre os estudos ⁽³¹⁾.

Um estudo do Reino Unido com 1.205 adolescentes avaliou o impacto dos descritores de sabor do cigarro eletrônico nas percepções de danos do produto e relatou que as percepções de danos diferiam dependendo dos sabores. Os cigarros eletrônicos com sabor de tabaco foram percebidos como mais prejudiciais, enquanto os sabores de cereja e algodão doce foram percebidos como menos prejudiciais ⁽³³⁾. Para fins de regulamentação, é importante entender como o gosto pelo sabor difere entre os diferentes grupos de consumidores. No entanto, à medida que a variedade de sabores de e-líquidos disponíveis aumenta e mais pesquisas estão sendo realizadas, é necessária uma forma sistemática de classificação de sabores para

aumentar a comparabilidade dos resultados e facilitar a interpretação dos dados entre pesquisadores e formuladores de políticas ⁽³¹⁾.

4.1.5 O mercado *online* de Cigarros Eletrônicos

Um estudo publicado em 2014 pesquisou *sites* em inglês na internet, entre maio e agosto de 2012, e de dezembro de 2013 a janeiro de 2014, e buscou identificar marcas, modelos, sabores, concentração de nicotina, ingredientes e a indicação de cada um deles. Em janeiro de 2014 foram registradas 466 marcas (cada uma com seu próprio *site*) e 7764 sabores únicos. Nos 17 meses entre as buscas, houve um aumento líquido de 10,5 marcas e 242 novos sabores por mês ⁽³⁴⁾. Os cigarros eletrônicos são, em sua maioria, não regulamentados, apesar das restrições impostas por órgãos reguladores, muitos componentes individuais não possuem a mesma restrição regulatória. Alguns países impuseram restrições à venda de certos tipos, mas a disponibilidade em todas as variedades na Internet também dificulta essa fiscalização ⁽³⁵⁾. Uma parcela significativa dos negócios de cigarros eletrônicos é realizada na internet e embora seja difícil determinar o volume exato, várias fontes estimam que seja cerca de 30 a 50% do total de cigarros eletrônicos vendidos ⁽³⁴⁾.

Existem inúmeras razões para o mercado tão aquecido da Internet, pois é relativamente fácil abrir uma nova empresa de cigarros eletrônicos *online*, com um pequeno investimento financeiro. Nenhum grande orçamento com publicidade é necessário para alcançar visualizações na *web*. Além disso, a maioria das empresas de cigarros eletrônicos existentes têm seus próprios *sites* e a maioria delas também vende cigarros eletrônicos pela Internet, refletindo a maior parcela do mercado de cigarros eletrônicos quando se trata de questões como a diversidade de marcas disponíveis para os consumidores ⁽³⁴⁾.

4.2 Nicotina e seus efeitos na modulação do cérebro

4.2.1 Nicotina e ações cerebrais

Em 2019, 1,14 bilhões de indivíduos eram fumantes, que consumiram 7,41 trilhões de cigarros de tabaco. Nos últimos 30 anos, mais de 200 milhões de mortes foram

causadas pelo uso do cigarro de tabaco e os custos econômicos anuais devido ao seu uso, excedem 1 trilhão de dólares nos EUA ⁽³⁶⁾.

A nicotina é a segunda substância psicoativa mais consumida do mundo, perdendo apenas para o álcool. Embora a prevalência do tabagismo tenha diminuído em muitos países com IDH alto, ainda vemos um alto padrão de consumo em países de média e baixa renda. A maioria dos fumantes é dependente de nicotina ⁽³⁷⁾.

Quando uma pessoa inala a fumaça de um cigarro eletrônico, a nicotina é aquecida através de uma bobina de aquecimento e vaporizada, é ativada, e transportada em partículas de fumaça para os pulmões, onde é rapidamente absorvida pela circulação venosa pulmonar. Em seguida, entra na circulação arterial e é rapidamente distribuída para o cérebro. Ela se difunde no tecido cerebral, atuando como agonista dos receptores nicotínicos de acetilcolina (nAChRs), localizados em todo o cérebro e sistema nervoso periférico. Os receptores nicotínicos de acetilcolina são canais iônicos pentaméricos que podem se combinar em variadas subunidades $\alpha 2$ – $\alpha 10$ e $\beta 2$ – $\beta 4$ e para os quais a acetilcolina (ACh) é o ligante endógeno. Quando um agonista colinérgico se liga à parte externa do canal, ele se abre permitindo a entrada de cátions, incluindo sódio e cálcio. Esses cátions ativam ainda mais os canais de cálcio dependentes de voltagem, permitindo uma maior entrada de cálcio ⁽³⁸⁾. Os nAChRs mais abundantes são os receptores contendo $\alpha 4$ e $\beta 2$, respondendo por 90% da ligação de nicotina de alta afinidade no cérebro de ratos ⁽³⁹⁾. A presença da subunidade $\beta 2$ é fundamental para regular a liberação de dopamina e para os efeitos comportamentais da nicotina, incluindo a autoadministração. A subunidade $\alpha 4$ é um importante determinante da sensibilidade à nicotina e acredita-se que a combinação dos subtipos $\alpha 3\beta 4$ medeia os efeitos cardiovasculares da nicotina ⁽³⁸⁾.

Quando os nAChRs são expressos nas membranas pré-sinápticas, sua ativação geralmente aumenta a probabilidade de liberação do neurotransmissor. Quando expressos nas membranas pós-sinápticas, os sinais de cálcio iniciados por nAChR e a despolarização, ativam os mecanismos de sinalização intracelular e a transcrição gênica. Juntos, os efeitos pré-sinápticos e pós-sinápticos dos nAChRs geram e facilitam a indução de mudanças de longo prazo na transmissão sináptica. A liberação de neurotransmissores é essencial para os efeitos de reforço das drogas

de abuso, incluindo a nicotina. Além da dopamina, também são liberados norepinefrina, acetilcolina, serotonina, GABA, glutamato e endorfinas, mediando vários comportamentos associados à nicotina. A nicotina é capaz de liberar dopamina em várias áreas do cérebro, como a área mesolímbica, o corpo estriado e o córtex pré-frontal. É importante mencionar que a área tegmental ventral do mesencéfalo é de extrema importância para a recompensa induzida por drogas, devido à presença de neurônios dopaminérgicos e à liberação de dopamina na concha do núcleo accumbens ⁽⁴⁰⁾.

A ativação de neurônios dopaminérgicos na área tegmental ventral é aumentada pela estimulação de neurônios glutamatérgicos excitatórios e inibida por projeções GABA-érgicas que também são estimuladas pela nicotina (figura 5). Portanto, o efeito geral da nicotina na liberação de dopamina depende da interação entre os efeitos diretos da nicotina e os efeitos modulatórios do glutamato e do GABA. A liberação de dopamina, como um neurotransmissor envolvido no sistema de recompensa do cérebro, sinaliza uma experiência prazerosa. Em resumo, a nicotina tem a capacidade de liberar vários neurotransmissores, sendo a dopamina crucial para a sensação de prazer e recompensa ⁽⁴⁰⁾.

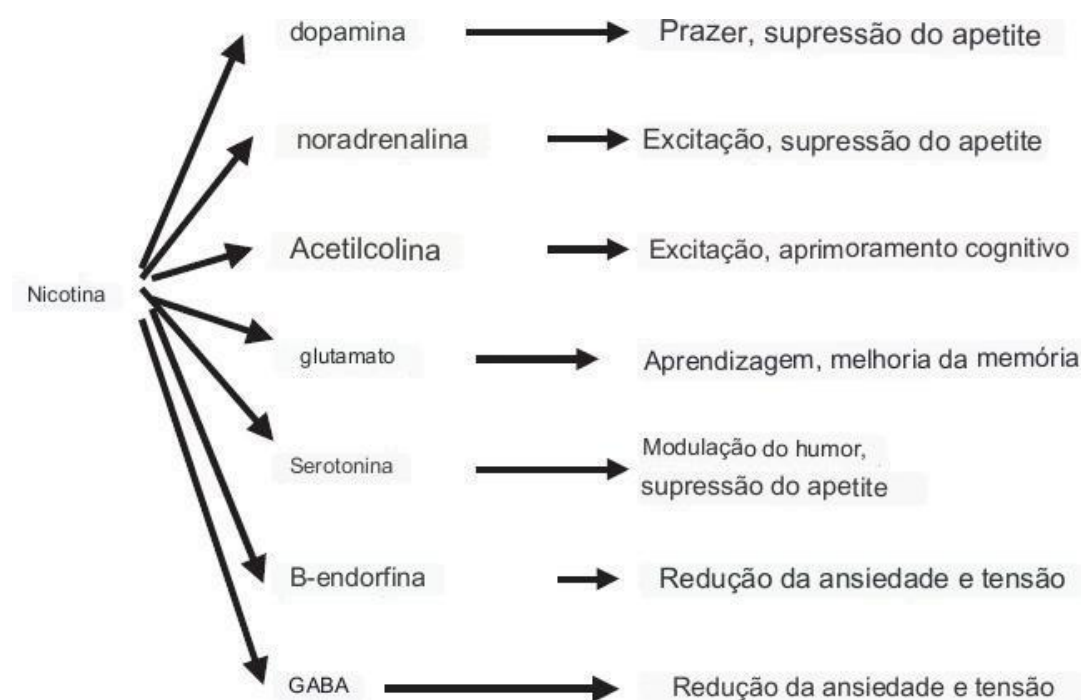


Figura 5: A ativação do receptor colinérgico nicotínico desencadeia a liberação de diversos neurotransmissores, os quais podem mediar distintos comportamentos em indivíduos fumantes.

Fonte: Benowitz, N. (2008), Clinical Pharmacology of Nicotine: Implications for Understanding, Preventing, and Treating Tobacco Addiction. Clinical Pharmacology & Therapeutics, 83: 531-541. <https://doi.org/10.1038/clpt.2008.3>

4.2.2 Liberação de nicotina entre as gerações de dispositivos

A quantidade de nicotina absorvida por meio do cigarro eletrônico e outros efeitos relacionados podem ser influenciados pela concentração líquida presente no tanque e pela experiência da pessoa que o utiliza. Um estudo com fumantes adultos avaliou a exposição de nicotina de um cigarro eletrônico de primeira geração, contendo 2,4% de nicotina e o efeito da experiência com seu uso inicial e após 4 semanas de uso regular. O experimento utilizou um modelo que forneceu 9 mg de nicotina em vapor durante mais de 300 *puffs*, um *puff* geralmente se refere a uma quantidade padrão de vapor inalado, sendo essa inalação mais curta e rápida do vapor produzido pelo cigarro eletrônico. Dos 40 participantes recrutados, seis deles forneceram pelo menos cinco amostras de sangue consecutivas em cada sessão, permitindo a análise dos parâmetros farmacocinéticos. A concentração plasmática de nicotina foi avaliada por cromatografia líquida-espectrometria de massas. As concentrações máximas de nicotina foram alcançadas dentro de 5 minutos após o início do uso do cigarro eletrônico, sugerindo que o fornecimento de nicotina pelo dispositivo pode ocorrer em grande velocidade por absorção pulmonar, em comparação com a terapia de reposição de nicotina. Houve grandes diferenças individuais na inalação de nicotina entre os participantes, sendo que quatro aumentaram no segundo teste, enquanto dois apresentaram diminuição. Durante o acompanhamento de 4 semanas, quatro participantes relataram o uso de 7 cartuchos na última semana, um usou 10 e um usou 14 cartuchos. Comparando-se com o perfil farmacocinético ao usar o cigarro eletrônico pela primeira vez e após 4 semanas de prática, verificou-se um aumento de 24% nas concentrações plasmáticas máximas de nicotina (de 4,6 para 5,7 ng/ml) e um aumento de 79% na absorção geral de nicotina (AUC (0 → inf) aumentou de 115 para 206 ng*min/ml; $p < 0,05$)⁽⁴¹⁾.

Uma pesquisa analisou a quantidade de nicotina fornecida pelos dispositivos de segunda (G2) e terceira geração (G3), bem como a exposição de seus usuários a componentes potencialmente prejudiciais, em comparação com fumantes de

cigarro. A tensão média aplicada ao atomizador não apresentou diferenças significativas entre os dispositivos G2 e G3 (G2: 4,1 (0,5) volts vs G3: 4,0 (0,4) volts, $p=0,74$), no entanto, a resistência do atomizador foi significativamente maior no G2 em comparação com o G3 (G2: 2,0 (0,3) Ω vs G3: 0,4 (0,2) Ω , $p<0,00001$). Como resultado, a potência de *vaping* foi significativamente maior em dispositivos G3 (G2: 8,6 (1,9) watts vs G3: 71,6 (50,0) watts, $p=0,001$). Durante a sessão de *vaping*, os usuários de G3 apresentaram concentrações plasmáticas de nicotina significativamente mais altas do que os usuários de G2 após as primeiras 10 tragadas (17,5 vs 7,3 ng/mL, respectivamente) e aos 25 e 40 minutos de uso *ad libitum*. Os usuários de G3 também consumiram significativamente mais e-líquido do que os usuários de G2. Em condições normais de uso, tanto os dispositivos G2 quanto os G3 fornecem quantidades semelhantes de nicotina às encontradas em um cigarro convencional. No entanto, os dispositivos G3 correspondem à quantidade e à velocidade de liberação de nicotina de um cigarro convencional. Esses achados apontam que a evolução dos cigarros eletrônicos levou à criação de dispositivos de terceira geração de alta potência, que, quando utilizados por *vapers* experientes, imitam o perfil de fornecimento de nicotina dos cigarros convencionais. Os usuários dos dispositivos G3 alcançaram a quantidade de nicotina semelhante à dos cigarros convencionais enquanto vaporizavam o líquido do cigarro eletrônico com concentrações muito mais baixas de nicotina, especialmente em comparação com os usuários do G2. A baixa concentração de nicotina parece ser superada pelo aumento de potência em oito vezes em comparação com os dispositivos G2 ⁽⁴²⁾.

Um estudo de revisão sobre o fornecimento de nicotina dos *JUUL pods*, analisou diversos estudos independentes, encontrou uma variação na quantidade de nicotina no líquido do *JUUL pod*, com valores entre 39,3 e 48,3 mg. A eficiência de transferência de nicotina do aerossol para o usuário, medida em um dos estudos, foi de 68%, o que resultou em 28,8 mg de nicotina por *JUUL pod*. Outros estudos relataram valores de nicotina por *puff* variando entre 72 e 164 μ g. Considerando 200 *puffs*, cada *JUUL pod* pode fornecer de 14,4 a 32,8 mg de nicotina, equivalente de 13 a 30 cigarros *Marlboro Red*. Em um estudo que avaliou a concentração de nicotina em usuários de *JUUL* durante cinco dias, foi encontrada uma equivalência de 18 cigarros. Em fumantes inexperientes de *JUUL*, o aumento de nicotina foi menor do que em fumantes de cigarros convencionais, enquanto em usuários

experientes, o *JUUL* proporcionou uma concentração de nicotina comparável ⁽¹⁸⁾. A evolução do *design* dos cigarros eletrônicos os tornou mais eficazes como substitutos para afastar os fumantes dos cigarros combustíveis, no entanto, essa evolução provavelmente tornou os produtos de cigarro eletrônico com potencial muito maior em tornar dependente quem nunca fumou ⁽¹⁹⁾.

4.2.3 Neuroadaptação

A nicotina possui efeitos gratificantes no humor, cognição, estresse e ansiedade, que são mediados pela liberação de neurotransmissores excitatórios. Quando exposto à nicotina, o cérebro libera dopamina, o que resulta na sensação de recompensa. Com o uso prolongado, ocorre a regulação positiva dos nAChRs no cérebro, o que pode contribuir para o desenvolvimento de tolerância e dependência ⁽¹⁸⁾.

A exposição crônica à nicotina resulta em neuroadaptação, ou seja, o desenvolvimento de tolerância. A neuroadaptação está associada a um número aumentado de receptores colinérgicos nicotínicos cerebrais. A exposição crônica à nicotina também resulta em alterações na expressão gênica e na síntese proteica, com geração de novas conexões sinápticas, análogas a outras formas de aprendizado. Além disso, pode levar a mecanismos psicológicos que resultam em uma síndrome de abstinência bem caracterizada durante a cessação. Essa síndrome pode manifestar-se pela presença de irritabilidade, ansiedade, humor deprimido, dificuldade de concentração, aumento do apetite, insônia e inquietação. Esses sintomas podem contribuir para a dificuldade em parar de fumar e tornar a cessação um processo desafiador para muitos fumantes ⁽³⁸⁾.

O fornecimento rápido de nicotina pelos cigarros resulta em uma alta concentração arterial, neutralizando os efeitos da tolerância e mantendo os efeitos psicológicos durante o dia. A concentração de nicotina no sangue aumenta durante 4 a 6 horas, permanecem estáveis durante o dia e diminuem à noite. Apesar da meia-vida da nicotina ser relativamente curta, com 2 horas em média, o hábito diário de fumar causa exposição constante à substância e isso aumenta significativamente o risco de desenvolver tolerância e abstinência ⁽³⁸⁾.

4.3. Crises de EVALI e Riscos a saúde

4.3.1 EVALI

Estudos epidemiológicos e experimentais têm mostrado evidências de efeitos prejudiciais dos aerossóis de cigarros eletrônicos em diversos sistemas do corpo humano, tais como o pulmonar, cardiovascular, imunológico, cerebral e da cavidade oral. Além disso, em pesquisas envolvendo camundongos, foi constatado um aumento do risco de câncer urotelial de pulmão e bexiga ⁽¹⁷⁾.

A recente descoberta de que o acetato de vitamina E pode ser um dos agentes responsáveis pela síndrome lesão pulmonar associada ao uso de cigarro eletrônico (EVALI) representa um marco significativo. Um estudo publicado em 2020 aponta vários possíveis mecanismos sendo o principal deles como um possível linactante, ou seja, um composto que reduz a tensão superficial em interfaces líquido-líquido ou líquido-ar. O artigo sugere que a exposição ao acetato de vitamina E pode aumentar a viscosidade da superfície dos surfactantes pulmonares, substâncias produzidas pelas células que revestem os alvéolos do pulmão e são essenciais para a manutenção da estabilidade da superfície do alvéolo durante a respiração. Sendo uma possível intervenção medicamentosa a suplementação dos surfactantes e o tratamento com corticosteroides; no entanto os profissionais de saúde ainda dependem principalmente de um diagnóstico de exclusão para a síndrome. Os pacientes registrados com EVALI em janeiro de 2020, apresentavam sintomas respiratórios como dispneia e taquipneia, além de necessitar de oxigênio suplementar devido à hipoxemia progressiva. Os pacientes geralmente apresentam opacidade em vidro fosco difusa na tomografia computadorizada do tórax, um sinal inespecífico que muitas vezes é confundido com infecções virais ⁽⁴³⁾. Desde que o FDA emitiu um aviso público contra produtos de cigarros eletrônicos contendo THC em outubro de 2019, a taxa de visitas ao departamento de emergência devido a EVALI diminuiu significativamente ⁽¹¹⁾.

O CDC em conjunto ao FDA realizou um estudo que incluiu participantes que nunca fumaram, usuários exclusivos de cigarros comuns e exclusivos de cigarros eletrônicos. Foram coletadas amostras de 51 pacientes com EVALI de 16 estados

norte-americanos, juntamente com amostras de 99 participantes saudáveis. O BAL foi analisado por espectrometria de massas de diluição de isótopos para a medição dos principais componentes que poderiam estar relacionados à síndrome, sendo acetato de vitamina E, óleos vegetais, óleo de triglicerídeos de cadeia média, óleo de coco, destilados de petróleo e terpenos diluentes. Em amostras de lavado broncoalveolar de 48 dos 51 (94%) pacientes hospitalizados com EVALI, o acetato de vitamina E foi identificado em comparação com os controles. Nenhum outro produto tóxico foi encontrado no BAL dos pacientes com EVALI ou do grupo controle, exceto óleo de coco e limoneno, que foram encontrados em 1 paciente cada. Entre os casos de pacientes para os quais dados laboratoriais e epidemiológicos estavam disponíveis, 47 de 50 (94%) apresentavam tetraidrocannabinol (THC) detectável ou seus metabólitos no BAL ou relataram o consumo de produtos *vape* contendo THC nos 90 dias antes do início da doença. A nicotina ou seus metabólitos foram detectados em 30 dos 47 casos (64%) ⁽⁴⁴⁾.

Além disso, em 2021, um outro estudo foi conduzido com o objetivo de esclarecer a causa da EVALI. A pesquisa analisou os efeitos do propilenoglicol e do glicerol em marcadores de estresse oxidativo e inflamação em camundongos fêmea B6C3F1, que já haviam sido utilizados em estudos de carcinogênese pulmonar induzida pela fumaça do tabaco. Os resultados mostraram que a exposição a aerossóis de cigarro eletrônico, resultou em pontuações mais elevadas de lesão pulmonar do que a exposição ao ar ou à fumaça do cigarro convencional. Esses dados indicam que o modelo de camundongo B6C3F1 pode ser utilizado para investigar mais profundamente o impacto do cigarro eletrônico na lesão pulmonar decorrente de estresse oxidativo e inflamação. Portanto, o estudo reforça a crescente evidência de que o uso de cigarros eletrônicos pode causar danos aos pulmões ⁽⁴⁵⁾.

4.3.2 Estresse oxidativo e Inflamação

A exposição aos aerossóis de cigarros eletrônicos pode aumentar o estresse oxidativo e a inflamação no pulmão de humanos e roedores, independentemente da presença de nicotina. Isso sugere que o propilenoglicol e o glicerol presentes nos aerossóis podem contribuir para a toxicidade pulmonar induzida por cigarros

eletrônicos. Embora sejam considerados seguros como aditivos alimentares, há poucos dados disponíveis sobre a toxicidade por inalação dessas substâncias e seus possíveis mecanismos de ação. Aerossóis de cigarros eletrônicos que contêm PG e GLY podem gerar radicais livres, que podem causar estresse oxidativo, uma das principais causas de doenças associadas ao tabagismo, como a doença pulmonar obstrutiva crônica e o câncer. Esse estresse oxidativo pode desencadear vias de sinalização associadas à inflamação, que, se persistentes ou intensas, podem levar a lesões e reparos teciduais ⁽⁴⁵⁾.

De acordo com um estudo divulgado em janeiro de 2023, indivíduos que fazem uso de cigarros eletrônicos possuem um risco 33% maior de sofrer infarto do miocárdio em comparação com aqueles que não utilizam esse tipo de dispositivo. No entanto, o mesmo estudo indica que o uso de cigarros eletrônicos apresenta metade do risco de infarto do miocárdio em relação ao tabagismo convencional. É importante lembrar que a solução de e-líquido contém não apenas nicotina, mas também propilenoglicol, que é responsável pela produção de vapor visível quando inalado. Ao ser aquecido, o propilenoglicol produz diversos produtos que podem ser prejudiciais à saúde cardiovascular, como óxido de propileno, formaldeído, acetaldeído, tolueno e benzeno. Portanto, é necessário considerar os possíveis riscos associados ao uso de cigarros eletrônicos e tomar medidas para proteger a saúde do coração ⁽⁴⁶⁾.

Há também relatos de efeitos adversos que estão relacionados à ação da nicotina, que causa a liberação de catecolaminas e consequências hemodinâmicas agudas, como o aumento da frequência cardíaca e da pressão arterial. Além disso, a disfunção das células endoteliais e o estresse oxidativo, sugerem uma possível contribuição para a patogênese da aterosclerose. Outros estudos também apontam que o uso de cigarros eletrônicos pode aumentar o número de células progenitoras endoteliais circulantes e a ativação de plaquetas, o que pode aumentar o risco de aterosclerose trombótica ⁽⁴⁶⁾.

O transtorno depressivo maior está relacionado a um aumento no estresse oxidativo e uma diminuição no estado antioxidante, que podem causar danos aos neurônios e ter um papel importante na fisiopatologia da depressão. Além disso, há evidências que conectam o estresse oxidativo e a dependência da nicotina. O estresse

oxidativo e nitrosativo, assim como a inflamação, podem levar a danos em ácidos graxos, proteínas, DNA e mitocôndrias, e gerar reações autoimunes que podem ser ligadas à neuroprogressão e processos degenerativos em transtornos depressivos. A concentração plasmática de óxido nítrico está relacionada a comprometimento cognitivo em pacientes com transtornos depressivos recorrentes. Essas mudanças podem levar a danos cerebrais que aumentam o risco de doenças neurodegenerativas e neuroprogressão em transtornos de humor. Um estudo envolvendo 150 fumantes e 191 não fumantes analisou a ligação entre estresse oxidativo, inflamação, transtorno depressivo maior, transtorno por uso de nicotina e ambos os transtornos combinados. Os resultados indicam um aumento na concentração de óxido nítrico e fibrinogênio em fumantes deprimidos e uma correlação entre fumantes deprimidos e hidroperóxidos lipídicos. Os fumantes deprimidos também apresentaram maior incapacidade para o trabalho, gravidade da depressão e tentativas de suicídio ⁽⁴⁷⁾.

4.3.3 Riscos durante a gravidez

O feto em desenvolvimento pode ser especialmente vulnerável aos danos causados pelo cigarro eletrônico durante a gravidez. Um estudo realizado em camundongos adultos expostos no período pré-natal descobriu que os efeitos de neurodesenvolvimento da exposição pré-natal à nicotina também ocorrem com aerossóis de cigarro eletrônico e que esses efeitos persistem na idade adulta. A exposição materna apenas a solventes de e-líquido, sem nicotina, também foi associada ao desempenho cognitivo reduzido e ao potencial prejuízo do sistema imunológico da prole adulta. Os pesquisadores expuseram três grupos de camundongos fêmeas grávidas a aerossóis de corpo inteiro por 3 horas por dia durante a gestação e, a partir de 8 semanas de idade, a prole completou uma série de tarefas neurocomportamentais. A exposição durante o desenvolvimento à nicotina resultou em aumento da atividade locomotora da prole adulta no labirinto em cruz elevado, assim como em estudos em humanos e modelos animais de cigarros de combustão. A exposição à nicotina também reduziu o interferon-gama em algumas regiões do cérebro. A exposição à propilenoglicol e glicerol vegetal via aerossol, com ou sem nicotina, levou a um desempenho de memória igualmente

reduzido na tarefa de reconhecimento de novos objetos. Além disso, houve um aumento de duas vezes da citocina pró-inflamatória IL-6 no cerebelo da prole adulta em comparação com os controles, sugerindo que a exposição pré-natal ao veículo e-líquido pode ter consequências adversas duradouras para o sistema neuroimune adulto ⁽⁴⁸⁾.

4.4 Curto paralelo entre as legislações ANVISA X FDA X EMA

4.4.1 Panorama geral, EMA e FDA

Diversos países, como o Brasil, Índia e Uruguai, tomaram medidas para proibir a comercialização de cigarros eletrônicos e dispositivos eletrônicos que contêm nicotina ⁽¹⁷⁾. Os cigarros eletrônicos são proibidos para venda e importação na Noruega, Argentina e Colômbia. Em Singapura, tanto a venda quanto o uso são proibidos, enquanto no Canadá um alerta foi emitido devido à falta de análise em relação à segurança, eficácia e qualidade. Vários países proíbem o uso em locais públicos e fechados, e a Lituânia proíbe em qualquer apresentação e teor de nicotina. Em outros países, como Áustria, Dinamarca e Suécia, os cigarros eletrônicos são considerados medicamentos e podem ser adquiridos mediante receita médica de um médico, enquanto na Finlândia eles são considerados medicamentos, mas com anúncios proibidos. Na Nova Zelândia, a regulação depende da forma como são vendidos, por exemplo, para uso terapêutico. Os DEF estão sujeitos a legislações de segurança de produtos em vários outros países, incluindo Bulgária, República Tcheca, Itália, Letônia, Eslovênia, Espanha e Chipre. Na China, a venda e uso são permitidos em grande parte do país. Além disso, a União Europeia definiu um limite regulatório de 20 mg/mL de nicotina nos e-líquidos, a fim de evitar que esses produtos forneçam uma quantidade superior à dose padrão presente nos cigarros convencionais ⁽⁵⁾. Podemos observar que não há um consenso em relação às políticas públicas de saúde em relação aos cigarros eletrônicos em todos os países citados ⁽⁴⁹⁾.

Nos Estados Unidos, a Lei de Controle do Tabaco inclui os cigarros eletrônicos e outros dispositivos de entrega eletrônica de nicotina (ENDS). O FDA já aprovou 23 produtos e dispositivos de cigarro eletrônico com sabor de tabaco, com 20 dessas

autorizações sendo emitidas em 2022. Em outubro de 2022 e novamente em janeiro de 2023, foram emitidos os primeiros pedidos de negação de *marketing* para cigarros eletrônicos com sabor de mentol.

Além disso, o FDA emitiu mais de 925.000 cartas de recusa de aceitação (RTA) para produtos que não atendem aos critérios de aceitação, e a venda ou distribuição desses produtos no mercado dos EUA sem autorização de pré-comercialização é ilegal. Em novembro de 2022, o FDA emitiu cartas de advertência para cinco empresas sobre a comercialização não autorizada de 15 produtos diferentes de cigarros eletrônicos que eram embalados como brinquedos, alimentos ou personagens de desenhos animados e provavelmente foram projetados para atrair crianças. O FDA continua a responsabilizar as empresas pela venda ilegal de cigarros eletrônicos não autorizados, especialmente aqueles que visam deliberadamente os jovens com embalagens atraentes e enganosas ⁽⁵⁰⁾.

4.4.2 ANVISA

Em 2009, a ANVISA proibiu a comercialização, importação e propaganda de DEF como substitutos ou alternativos ao tabaco, por meio da RDC nº 46. Desde então, vários estudos têm sido realizados para avaliar os riscos à saúde relacionados ao uso desses produtos. No entanto, ainda há incertezas e controvérsias sobre os efeitos do uso de DEF ⁽⁵¹⁾. A Gerência-Geral de Registro e Fiscalização de Produtos Fumígenos Derivados ou não do Tabaco (GGTAB), da ANVISA participou da revisão técnica da publicação "Cigarros Eletrônicos: o que sabemos?", em parceria com o INCA e o Ministério da Saúde. O documento aborda a composição do vapor, os danos à saúde e o papel desses produtos na redução de danos e tratamento da dependência de nicotina. A publicação foi lançada em dezembro de 2016 ⁽⁵²⁾.

O Relatório Final de Análise de Impacto Regulatório sobre Dispositivos Eletrônicos para Fumar foi divulgado em julho de 2022 e apresentou diversas alternativas regulatórias para o uso de DEF no Brasil. Para atingir os objetivos de reduzir a iniciação de crianças e adolescentes no tabagismo e impedir que a oferta de DEF contribua para o aumento do tabagismo e do consumo de drogas ilícitas, à equipe da GGTAB identificou três alternativas: manter as proibições estabelecidas pela RDC nº 46/2009 sem a implementação de ações adicionais não normativas

(Alternativa 1); manter as proibições com o aprimoramento do instrumento normativo e a implementação de ações adicionais não normativas (Alternativa 2) e permitir a fabricação, importação e comercialização dos DEF, revogando as proibições estabelecidas pela RDC nº 46/2009 (Alternativa 3) ⁽⁵³⁾.

A equipe técnica da GG TAB considerou a Alternativa 3 tecnicamente inviável e potencialmente prejudicial à saúde pública. Devido aos riscos comprovados à saúde causados pelos DEF e à falta de comprovação de benefícios que justifiquem o seu uso, uma regulamentação que permitisse a comercialização desses produtos no país seria inadequada. Mesmo se a proibição fosse alterada e os requisitos para registro fossem estabelecidos, as consequências para a saúde pública, principalmente de crianças e adolescentes, seriam arriscadas ⁽⁵³⁾.

A Alternativa 2, por outro lado, prevê a manutenção da proibição da comercialização, importação e propaganda de DEF, com a revisão e melhoria do texto da RDC nº 46/2009, além da adoção de medidas regulatórias não normativas em parceria com diversos órgãos e instituições. Essas medidas teriam como objetivo proteger a população dos riscos associados aos DEF, principalmente de crianças e adolescentes, e reduzir a oferta e demanda desses produtos, evitando o aumento do tabagismo ⁽⁵³⁾. Até o momento que esse trabalho de revisão foi escrito, a área técnica ainda estava elaborando uma nova minuta de RDC ⁽⁵⁴⁾.

4.5. Saúde mental, comportamento de risco e ações públicas.

A diversidade de formulações, a infinita variedade de combinações possíveis entre as diferentes composições, aliadas à diversidade de modelos de dispositivos eletrônicos, com diferentes componentes eletrônicos, como baterias, atomizadores, aquecedores, filtros e invólucros, tornam impossível a análise de segurança de todos os produtos deste universo. É importante destacar que os cigarros eletrônicos são sistemas nos quais os usuários podem personalizar o conteúdo dos líquidos ou ervas secas a serem vaporizados, incluindo substâncias como o THC. Até o momento, os fabricantes falharam em provar para a ANVISA os riscos imediatos, de médio e longo prazo, específicos de cada um desses dispositivos, apesar de terem apresentado dossiês a autoridades internacionais ⁽⁵³⁾.

O fumo tem graves consequências econômicas, tanto em termos de custos diretos como indiretos. Os custos indiretos referem-se às perdas de produtividade no trabalho, poluição ambiental por pontas de cigarro e incêndios, além do sofrimento das vítimas e suas famílias. Os custos diretos estão relacionados aos gastos com assistência médica para tratar doenças causadas pelo tabagismo, tanto no setor público quanto no privado. Estudos mostram que pacientes tabagistas utilizam mais os serviços de saúde do que não fumantes e que os custos atribuíveis às doenças tabaco-relacionadas chegam a bilhões de dólares por ano ⁽⁴⁹⁾.

A longo prazo, o tabagismo pode resultar em uma carga econômica ainda maior, devido ao aumento dos custos de saúde pública, previdência social e outros sistemas de proteção social. Além disso, o impacto negativo do tabagismo na economia pode se estender além das fronteiras nacionais, com efeitos sobre o comércio internacional, a agricultura e outras atividades econômicas ⁽⁴⁹⁾.

Por todas essas razões, a luta contra o tabagismo é uma questão de saúde pública e de interesse econômico. A promoção de políticas de prevenção e controle do tabagismo, como aumentar os impostos sobre o cigarro, restringir a publicidade e o acesso a produtos do tabaco e oferecer tratamentos de cessação do tabagismo, o que pode trazer benefícios significativos para a saúde e para a economia ⁽⁴⁹⁾.

Foi realizado um estudo no Brasil em 2005 com o objetivo de analisar os custos diretos de internações relacionadas ao tabagismo em neoplasias, cardiopatias e doenças respiratórias. Os resultados mostraram um gasto total de 339 milhões de reais, o que corresponde a 27,6% dos custos totais dos procedimentos analisados para essas doenças. Já em relação aos gastos com internação e quimioterapia, o percentual foi de 7,7% dos custos totais. No entanto, as autoras destacam que os valores encontrados podem estar subestimados devido a diversos fatores, como os baixos valores repassados pelo SUS e a falta de mensuração de alguns procedimentos no sistema. É importante ressaltar que apenas três grupos de doenças tabaco-relacionadas foram incluídos e que os custos indiretos não foram considerados no estudo. Outra pesquisa nacional, realizada entre 2000 e 2006 em um hospital de referência em oncologia, avaliou os custos médios de tratamento de cânceres de alta incidência em tabagistas, como pulmão, laringe e esôfago. Os valores médios encontrados foram de 28.901 reais, 37.529 reais e 33.164 reais,

respectivamente. Já em 2011, uma pesquisa concluiu que o custo do tabagismo para o tratamento de várias doenças, incluindo cânceres de pulmão, boca e faringe, além de outras condições como angina instável e DPOC, no SUS foi de 23,37 bilhões de reais, correspondendo a 0,5% do PIB. É importante destacar que esse valor é quatro vezes maior do que o montante arrecadado em impostos federais do setor tabagístico naquele ano ⁽⁴⁹⁾.

Os defensores da legalização dos cigarros eletrônicos alegam que esses produtos já estão amplamente disponíveis no mercado ilegal do Brasil e que há uma falta de controle. No entanto, essas alegações não são baseadas em dados e não correspondem à realidade. De acordo com a Pesquisa Nacional de Saúde de 2019, a taxa de uso de DEF no Brasil é de apenas 0,6%, o que representa uma das menores taxas em todo o mundo. Mesmo nas grandes cidades, onde outras pesquisas indicam uma taxa de prevalência ligeiramente maior, em torno de 2,24% (Vigitel 2021), essa taxa ainda é baixa quando comparada a outros países ⁽⁴⁹⁾.

O poder público possui órgãos e esferas responsáveis por fiscalizar e coibir tais práticas ilegais, como a venda de drogas proscritas, medicamentos proibidos e o comércio de produtos sem autorização. Desde que o Relatório Parcial foi tornado público, foram realizadas ações policiais e de órgãos sanitários, de controle para combater o comércio ilegal dos cigarros eletrônicos, incluindo a participação de técnicos da ANVISA. Estas ações demonstram a possibilidade de articulação entre órgãos para coibir o comércio ilegal dos cigarros eletrônicos ⁽⁴⁹⁾. O Ministério da Saúde do Brasil oferece ações de promoção à saúde para reduzir a quantidade de fumantes e consumo de tabaco. O Programa Nacional de Controle do Tabagismo (PNCT) é uma das principais estratégias para esse fim, proporcionando tratamento completo e gratuito pelo SUS para quem deseja parar de fumar ⁽⁵⁵⁾.

A experiência internacional tem mostrado que a percepção inadequada de risco por parte da população é um dos principais motivos para a experimentação e uso cigarros eletrônicos. Esse aumento no uso, especialmente entre os jovens, é alarmante. Por esse motivo, acredita-se que o custo de implementar ações educativas e de coibir o comércio ilícito será menor do que os benefícios de ter uma população mais bem informada e consciente dos riscos, além de menos exposta ao comércio ilegal desses produtos ⁽⁵³⁾.

No ano de 2022, a FDA também lançou o *Vaping Prevention and Education Resources Center*, um centro educacional *online* com uma ampla coleção de recursos baseados em ciência e mapeados por padrões para jovens e adolescentes do ensino fundamental e médio dos EUA. Os recursos são destinados aos educadores e têm como objetivo prevenir e reduzir o uso de cigarros eletrônicos. Com recursos *online*, fornecem ferramentas para iniciar uma conversa franca sobre o uso de cigarros eletrônicos e ajudam a incentivar aos jovens e adolescentes hábitos saudáveis ao longo da vida. Além disso, o FDA estabeleceu uma parceria com a iniciativa “*Smokefree.gov*” do Instituto Nacional do Câncer, com o objetivo de oferecer recursos para jovens que desejam parar de fumar cigarros eletrônicos. Esses recursos, disponíveis em “*Teen.smokefree.gov/therealcost*”, foram criados por especialistas em cessação para o público jovem. A campanha “*The Real Cost*” é responsável por conectar os jovens a esses recursos por meio de diversas plataformas digitais. A campanha usa canais de comunicação para adolescentes, incluindo anúncios de TV, anúncios em vídeo *online*, mídias sociais e cartazes que são distribuídos em escolas de ensino fundamental e médio em todos os EUA. A utilização de diferentes canais de comunicação e parcerias com conteúdos relevantes para o público-alvo são essenciais para o sucesso de campanhas de prevenção ⁽⁵⁶⁾.

5. CONCLUSÃO

Os cigarros eletrônicos, também conhecidos como sistemas eletrônicos de entrega de nicotina (ENDS). Existem quatro gerações de cigarros eletrônicos e uma grande diversidade de e-líquidos, que são acompanhados por preocupações com a toxicidade por inalação dos solventes e metais presentes, além de propileno glicol e glicerina vegetal. Além disso, a descoberta de que o acetato de vitamina E pode ser um dos agentes responsáveis pela lesão pulmonar associada ao uso de cigarros eletrônicos representa uma importante descoberta para a análise da toxicidade desses dispositivos. Embora a emissão de toxinas dos aerossóis do cigarro eletrônico seja cerca de 80% menor do que a do cigarro tradicional.

O consumo de tabaco é um grande problema de saúde pública global, com mais de um bilhão de fumantes e um alto custo econômico e de saúde. A nicotina é a principal substância psicoativa fornecida e tem efeitos significativos no sistema nervoso central, principalmente pela liberação de dopamina e outros neurotransmissores pelo cérebro. A compreensão dos mecanismos neurobiológicos subjacentes ao uso do tabaco é crucial para desenvolver novas estratégias de prevenção e tratamento do tabagismo além da busca por reduzir o impacto negativo do consumo de tabaco na saúde pública, em geral.

Por fim, durante esse trabalho de revisão foi possível concluir que os cigarros eletrônicos são produtos com altos teores de nicotina, além de outras substâncias potencialmente tóxicas ao organismo, e por isso, podem causar graves danos à saúde. Também podemos apontar que esses dispositivos são usados estrategicamente pela indústria do tabaco para atrair jovens e adolescentes ao tabagismo precoce e por isso, são necessárias mais medidas educativas voltadas para esse público, como medidas de prevenção ao uso de cigarros eletrônicos, além do incentivo a regulações públicas mais restritas, com o objetivo de garantir a segurança do usuário e da sociedade como um todo.

6. REFERÊNCIAS

(1) NATIONAL INSTITUTE ON DRUG ABUSE (NIDA). Vaping Devices (Electronic Cigarettes) DrugFacts. Bethesda, MD: NIDA, [2018?]. Disponível em: <https://nida.nih.gov/sites/default/files/drugfacts-vaping-devices.pdf>. Acesso em: 09 mai. 2023. A data de publicação ou atualização do artigo não está especificada, portanto, foi utilizada a última data de acesso ao documento.

(2) Gera, T., Shahidi, F., & Badea, I. (2015). α -Tocopherol acetate as a potential linactant for pulmonary drug delivery. *Journal of pharmaceutical sciences*, 104(10), 3514-3520. doi: 10.1002/jps.24550.

(3) FARSALINOS, K. E.; POULAS, K.; VOUDRIS, V.; LE HOUZEC, J. Electronic cigarette use in the European Union: analysis of a representative sample of 27,460 Europeans from 28 countries. *Addiction*, v. 113, n. 11, p. 2032-2040, Nov 2018. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29203523/>. Acesso em: 07 mar. 2023

(4) Barbosa Filho JV, Souza-Machado A, Corrêa MDS, Santos FA, Cruz AA. The respiratory effects of electronic cigarette use in population-based samples: a

systematic review and meta-analysis. *Clinics (Sao Paulo)*. 2018;73:e449. doi: 10.6061/clinics/2018/e449. PMID: 29985948; PMCID: PMC6026903.

(5) UNION EUROPEAN COMMISSION. Directive 2014/40/EU of the European Parliament and of the Council of 3 April 2014 on the approximation of the laws, regulations and administrative provisions of the Member States concerning the manufacture, presentation and sale of tobacco and related products and repealing Directive 2001/37/EC. *Official Journal of the European Union*, Brussels, 29 Apr. 2014. Disponível em: https://eur-lex.europa.eu/legal-content/EN/TXT/?uri=OJ%3AJOL_2014_127_R_0001. Acesso em: 07 mar 2023.

(6) Dai H, Leventhal AM. Prevalence of e-Cigarette Use Among Adults in the United States, 2014-2018. *JAMA*. 2019;322(18):1824–1827. doi:10.1001/jama.2019.15331

(7) Gentzke AS, Creamer M, Cullen KA, et al. Vital Signs: Tobacco Product Use Among Middle and High School Students — United States, 2011–2018. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 2019; 68:157–164. DOI: <http://dx.doi.org/10.15585/mmwr.mm6806e1>. Acesso em: 07 mar 2023

(8) FDA, U.S. Food and drug administration. FDA launches its first youth e-cigarette prevention TV ads, plans new educational resources as agency approaches one-year anniversary of public education campaign. 2019. Disponível em: <https://www.fda.gov/news-events/press-announcements/fda-launches-its-first-youth-e-cigarette-prevention-tv-ads-plans-new-educational-resources-agency>. Acesso em: 07 mar 2023

(9) CNN Brasil, Cable News Network Brasil. Anvisa mantém proibição da venda de cigarros eletrônicos no Brasil. 2022. Disponível em: <https://www.cnnbrasil.com.br/saude/anvisa-mantem-proibicao-da-venda-de-cigarros-eletronicos-no-brasil/> Acesso em 07 mar 2023.

(10) Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Severe Pulmonary Disease Associated with Using E-Cigarette Products - United States, 2019. 2021. Disponível em: https://www.cdc.gov/tobacco/basic_information/e-cigarettes/severe-lung-disease.html. Acesso em: 07 mar 2023

(11) Blount BC, Karwowski MP, Shields PG, Morel-Espinosa M, Valentin-Blasini L, Gardner M, Braselton M, Brosius CR, Caron KT, Chambers D, Corstvet J, Cowan E, De Jesús VR, Espinosa P, Fernandez C, Holder C, Kuklenyik Z, Kusovschi JD, Newman C, Reis GB, Rees J, Reese C, Silva L, Seyler T, Song MA, Sosnoff C, Spitzer CR, Tevis D, Wang L, Watson C, Wewers MD, Xia B, Heitkemper DT, Ghinai I, Layden J, Briss P, King BA, Delaney LJ, Jones CM, Baldwin GT, Patel A, Meaney-Delman D, Rose D, Krishnasamy V, Barr JR, Thomas J, Pirkle JL; Lung Injury Response Laboratory Working Group. Vitamin E Acetate in Bronchoalveolar-Lavage Fluid Associated with EVALI. *N Engl J Med*. 2020 Feb 20;382(8):697-705. doi: 10.1056/NEJMoa1916433. Epub 2019 Dec 20. PMID: 31860793; PMCID: PMC7032996.

(12) Dwyer, J.B.; Broide, R.S.; Leslie, F, M. Nicotine and brain development. *Embryo Today Rev.* v. 84, n. 1, p. 30-44, 2008. <https://doi.org/10.1002/bdrc.20118>

- (13) Santos, N., Gutiérrez-Abejón, E., Jácome, E. C., Morillo, E., & Calvo, M. J. (2018). Current perspectives on electronic cigarettes: from chemistry to public health. *Revista Portuguesa De Pneumologia*, 24(2), 99-105. doi: 10.1016/j.rppnen.2017.11.003. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29507167/>
- (14) Benowitz, N.L., St.Helen, G. and Liakoni, E. (2021), Clinical Pharmacology of Electronic Nicotine Delivery Systems (ENDS): Implications for Benefits and Risks in the Promotion of the Combusted Tobacco Endgame. *The Journal of Clinical Pharmacology*, 61: S18-S36. <https://doi.org/10.1002/jcph.1915>
- (15) National Centre for Smoking Cessation and Training (NCSCT). E-cigarette Briefing for Stop Smoking Services. (2014). Disponível em: https://www.ncsct.co.uk/usr/pub/e-cigarette_briefing.pdf. Acesso em: 09 maio 2023.
- (16) Brown CJ, Cheng JM. Electronic cigarettes: product characterisation and design considerations. *Tob Control*. 2014 May; 23 Suppl 2(Suppl 2):ii4-10. doi: 10.1136/tobaccocontrol-2013-051476. PMID: 24732162; PMCID: PMC3995271.
<https://ehp.niehs.nih.gov/doi/10.1289/EHP6628>
- (17) Schmidt Silke. Vaper, Beware: The Unique Toxicological Profile of Electronic Cigarettes, (2020). *Environmental Health Perspectives* 128:5. doi: 10.1289/EHP6628 PMCID: 052001.
- (18) Prochaska JJ, Vogel EA, Benowitz. Nicotine delivery and cigarette equivalents from vaping a JUULpod. *Tobacco Control* 2022; 31:e88-e93. Disponível em: <https://tobaccocontrol.bmj.com/content/31/e1/e88#ref-9>. Acesso em 21 mar 2023.
- (19) Duell AK, Pankow JF, Peyton DH. Nicotine in tobacco product aerosols: 'It's déjà vu all over again' *Tobacco Control* 2020;29:656-662. Disponível em: <https://tobaccocontrol.bmj.com/content/29/6/656>. Acesso em: 29 mar 2023
- (20) CNBC. FDA seizes documents in surprise inspection of e-cigarette maker Juul. 2018. Disponível em: <https://www.cnbc.com/2018/10/02/fda-seizes-documents-in-surprise-inspection-of-e-cigarette-maker-juul.html#:~:text=The%20FDA%20surprised%20e%2Dcigarette,becomes%20a%20phenomenon%20among%20teens>. Acesso em: 15 mar 2023.
- (21) BBC News. Juul: The rise of a \$38bn e-cigarette phenomenon.2019. Disponível em: <https://www.bbc.com/news/business-46654063>. Acesso em: 15 mar 2023.
- (22) WELLS FARGO, NIELSEN. Tobacco all-channel report period ending 8.11.18. Disponível em: <https://athra.org.au/wp-content/uploads/2018/09/Wells-Fargo-Nielsen-Tobacco-All-Channel-Report-Period-Ending-8.11.18.pdf>. Acesso em: 15 mar 2023
- (23) King BA, Gammon DG, Marynak KL, Rogers T. Electronic Cigarette Sales in the United States, 2013-2017. *JAMA*. 2018 Oct 2;320(13):1379-1380. doi: 10.1001/jama.2018.10488. PMID: 30285167; PMCID: PMC6233837

(24) Centers for Disease Control and Prevention (CDC). (2018, October 2). Sales of JUUL e-cigarettes skyrocket, posing danger to youth. CDC Newsroom. Disponível em: <https://www.cdc.gov/media/releases/2018/p1002-e-Cigarettes-sales-danger-youth.html>. Acesso em: 15 mar 2023

(25) FDA. (2018). FDA Takes New Steps to Address Epidemic of Youth E-Cigarette Use, Including a Historic Action Against More Than 1,300 Retailers and 5 Manufacturers for Their Roles Perpetuating Youth Access. Disponível em: <https://www.fda.gov/news-events/press-announcements/fda-takes-new-steps-address-epidemic-youth-e-cigarette-use-including-historic-action-against-more>. Acesso em: 15 mar 2022

(26) CNBC. Altria's \$13B Juul investment has lost 95% of its value. 2022. Disponível em: [vapehttps://www.cnbc.com/2022/07/28/altrias-13b-juul-investment-has-lost-95percent-of-its-value.html](https://www.cnbc.com/2022/07/28/altrias-13b-juul-investment-has-lost-95percent-of-its-value.html). Acesso em: 15 mar 2023

(27) FDA. (2021). Tobacco Products Marketing Orders. Disponível em: <https://www.fda.gov/tobacco-products/market-and-distribute-tobacco-product/tobacco-products-marketing-orders#Marketing%20Denial>. Acesso em: 18 abr 2023

(28) FDA. FDA takes new steps to address epidemic of youth e-cigarette use, including historic action against more than 1,300 retailers and 5 manufacturers for their roles perpetuating youth access. 2018. Disponível em: <https://www.fda.gov/news-events/press-announcements/fda-takes-new-steps-address-epidemic-youth-e-cigarette-use-including-historic-action-against-more>. Acesso em: 30 abr 2023

(29) Farsalinos, K., Spyrou, A., Stefopoulos, C. et al. Nicotine absorption from electronic cigarette use: comparison between experienced consumers (vapers) and naïve users (smokers). Sci Rep 5, 11269 (2015). <https://doi.org/10.1038/srep11269>

(30) Angela Aherrera, Pablo Olmedo, Maria Grau-Perez, Stefan Tanda, Walter Goessler, Stephanie Jarmul, Rui Chen, Joanna E. Cohen, Ana M. Rule, Ana Navas-Acien. The association of e-cigarette use with exposure to nickel and chromium: A preliminary study of non-invasive biomarkers. Environmental Research, V 159, 2017, Pages 313-320, ISSN 0013-9351, doi.org/10.1016/j.envres.2017.08.014.

(31) Erna J Z Krüsemann, MSc, Sanne Boesveldt, PhD, Kees de Graaf, PhD, Reinskje Talhout, PhD, An E-Liquid Flavor Wheel: A Shared Vocabulary Based on Systematically Reviewing E-Liquid Flavor Classifications in Literature, Nicotine & Tobacco Research, Volume 21, Issue 10, October 2019, Pages 1310–1319, <https://doi.org/10.1093/ntr/nty101>

(32) Jensen, R., Strongin, R. & Peyton, D. Solvent Chemistry in the Electronic Cigarette Reaction Vessel. Sci Rep 7, 42549 (2017). <https://doi.org/10.1038/srep42549>

(33) Huang L, Baker HM, Meernik C, et al. Impact of non-menthol flavours in tobacco products on perceptions and use among youth, young adults and adults: a

systematic review. Tobacco Control (2017);26:709-719. Disponível em: <https://tobaccocontrol.bmj.com/content/26/6/709>. Acesso em: 10 abr 2023

(34) Zhu S, Sun JY, Bonnevie E, et al Four hundred and sixty brands of e-cigarettes and counting: implications for product regulation. Tobacco Control 2014;23:iii3-iii9. Disponível em: https://tobaccocontrol.bmj.com/content/23/suppl_3/iii3. Acesso em: 09 mar 2023

(35) FDA. (2014). Deeming Tobacco Products to Be Subject to the Federal Food, Drug, and Cosmetic Act, as Amended by the Family Smoking Prevention and Tobacco Control Act; Regulations on the Sale and Distribution of Tobacco Products and Required Warning Statements for Tobacco Products. Federal Register, 79(80), 23142-23207. Disponível em: <https://www.federalregister.gov/documents/2014/04/25/2014-09491/deeming-tobacco-products-to-be-subject-to-the-federal-food-drug-and-cosmetic-act-as-amended-by-the>. Acesso em: 15 mar 2023

(36) GBD 2019 TOBACCO COLLABORATORS. Spatial, temporal, and demographic patterns in prevalence of smoking tobacco use and attributable disease burden in 204 countries and territories, 1990-2019: a systematic analysis from the Global Burden of Disease Study 2019. The Lancet, [S.l.], v. 397, n. 10292, p. 2337-2360, 2021. DOI:[https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(21\)01169-7](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(21)01169-7)

(37) Le Foll, B., Piper, M.E., Fowler, C.D. et al. Tobacco and nicotine use. Nat Rev Dis Primers 8, 19 (2022). <https://doi.org/10.1038/s41572-022-00346-w>

(38) Benowitz, N. (2008), Clinical Pharmacology of Nicotine: Implications for Understanding, Preventing, and Treating Tobacco Addiction. Clinical Pharmacology & Therapeutics, 83: 531-541. <https://doi.org/10.1038/clpt.2008.3>

(39) Manickavasagam Alkondon, Edna F.R. Pereira, Luis E.F. Almeida, William R. Randall, Edson X. Albuquerque. Nicotine at concentrations found in cigarette smokers activates and desensitizes nicotinic acetylcholine receptors in CA1 interneurons of rat hippocampus. Neuropharmacology, Volume 39, Issue 13, 2000, Pages 2726-2739, ISSN 0028-3908. [https://doi.org/10.1016/S0028-3908\(00\)00156-8](https://doi.org/10.1016/S0028-3908(00)00156-8).

(40) McKay BE, Placzek AN, Dani JA. Regulation of synaptic transmission and plasticity by neuronal nicotinic acetylcholine receptors. Biochem Pharmacol. 2007 Oct 15;74(8):1120-33. doi: 10.1016/j.bcp.2007.07.001. Epub 2007 Jul 7. PMID: 17689497; PMCID: PMC2047292.

(41) Hajek P, Goniewicz ML, Phillips A, Myers Smith K, West O, McRobbie H. Nicotine intake from electronic cigarettes on initial use and after 4 weeks of regular use. Nicotine Tob Res. 2015 Feb;17(2):175-9. doi: 10.1093/ntr/ntu153. Epub 2014 Aug 13. PMID: 25122503; PMCID: PMC4892703.

(42) Wagener TL, Floyd EL, Stepanov I, et al. Have combustible cigarettes met their match? The nicotine delivery profiles and harmful constituent exposures of second-generation and third-generation electronic cigarette users. Tobacco Control

2017;26:e23-e28. Disponível em:
<https://tobaccocontrol.bmj.com/content/26/e1/e23.long>. Acesso em: 18 abr 2023

(43) Lee H. Vitamin E acetate as linactant in the pathophysiology of EVALI. *Med Hypotheses*. 2020 Nov; 144:110182. doi: 10.1016/j.mehy.2020.110182. Epub 2020 Aug 12. PMID: 33254504; PMCID: PMC7422838.

(44) CDC, Centers for Disease Control and Prevention. Outbreak of lung injury associated with the use of e-cigarette, or vaping, products. 2020. Disponível em: https://www.cdc.gov/tobacco/basic_information/e-cigarettes/severe-lung-disease.html Acesso em 19 abr 2023.

(45) Yuan-Wan Sun, Kun-Ming Chen, Hannah Atkins, Cesar Aliaga, Terry Gordon, Joseph B. Guttenplan, and Karam El-Bayoumy. Effects of E-Cigarette Aerosols with Varying Levels of Nicotine on Biomarkers of Oxidative Stress and Inflammation in Mice. *Chemical Research in Toxicology* 2021 34 (4), 1161-1168. DOI: 10.1021/acs.chemrestox.1c00033.

(46) Akash Sharma, Ishita Gupta, U. Venkatesh, Arvind Kumar Singh, Reshma Golamari, Prakriti Arya. E-cigarettes and myocardial infarction: A systematic review and meta-analysis. *International Journal of Cardiology*, Volume 371, 2023, Pages 65-70, ISSN 0167-5273, <https://doi.org/10.1016/j.ijcard.2022.09.007>.

(47) Vargas, H.O.; Vargas-Nunes S.O.; de Castro, M.R.P.; Vargas, M.M.; Barbosa, D.S.; Bortolasci, C.C.; Venugopal, K.; Dodd, S.; Berk, M. Oxidative stress and inflammatory markers are associated with depression and nicotine dependence. *Neuroscience Letters* v. 544, p. 136-140, 2013. Disponível em: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0304394013003339>. Acesso em: 20 abr 2023

(48) Schmidt Silke. 2020. E-Cigarette Aerosols and the Brain: Behavioral and Neuroinflammatory Changes in Prenatally Exposed Adult Mice. *Environmental Health Perspectives* 128:10 CID: 104005. <https://doi.org/10.1289/EHP7315>

(49) INSTITUTO NACIONAL DE CÂNCER JOSÉ ALENCAR GOMES DA SILVA. Cigarros eletrônicos: o que sabemos? Estudo sobre a composição do vapor e danos à saúde, o papel na redução de danos e no tratamento da dependência de nicotina. Organização Stella Regina Martins. Rio de Janeiro: INCA, 2016. 120 p.

(50) FOOD AND DRUG ADMINISTRATION (FDA). Looking Back, Looking Ahead: FDA's Progress on Tobacco Product Regulation in 2022. FDA, 2023. Disponível em: <https://www.fda.gov/tobacco-products/ctp-newsroom/looking-back-looking-ahead-fdas-progress-tobacco-product-regulation-2022>. Acesso em: 20 abr 2023

(51) AGÊNCIA NACIONAL DE VIGILÂNCIA SANITÁRIA (ANVISA). Plano de Participação Social da Anvisa. Brasília: ANVISA, 2015. 22 p. Disponível em: <http://antigo.anvisa.gov.br/documents/10181/5548362/Plano+de+participa%C3%A7%C3%A3o+social.pdf/6492ea25-3b40-48e4-84c7-72a4c83a296d>. Acesso em: 20 abr 2023

(52) AGÊNCIA NACIONAL DE VIGILÂNCIA SANITÁRIA (ANVISA). Documento Orientativo - 1ª Audiência Pública sobre Dispositivos Eletrônicos para Fumar. Brasília: ANVISA, 2018. 19 p. Disponível em: <http://antigo.anvisa.gov.br/documents/10181/5548362/Documento+Orientativo+-+1%C2%AA+Audi%C3%Aancia+P%C3%ABlica+sobre+Dispositivos+Eletr%C3%B4nicos+para+Fumar/24352518-1328-4e51-afa1-27cc7139b09c>. Acesso em: 20 abr 2023

(53) AGÊNCIA NACIONAL DE VIGILÂNCIA SANITÁRIA (ANVISA). Relatório Final de Análise de Impacto Regulatório sobre Dispositivos Eletrônicos Para Fumar. Brasília: ANVISA, 2022. Gerência-Geral de Registro e Fiscalização de Produtos Fumígenos, derivados ou não do Tabaco (GGTAB). Disponível em: <https://www.gov.br/anvisa/pt-br/assuntos/regulamentacao/air/analises-de-impacto-regulatorio/2022/25351-911221-2019-74-relatorio-final-de-analise-de-impacto-regulatorio-sobre-dispositivos-eletronicos-para-fumar>. Acesso em: 20 abr 2023

(54) AGÊNCIA NACIONAL DE VIGILÂNCIA SANITÁRIA (ANVISA). Cigarros eletrônicos e novos produtos fumígenos: estudos para subsidiar a regulação. Brasília: ANVISA, 2021. 18 p. Disponível em: https://www.gov.br/anvisa/pt-br/assuntos/tabaco/cigarro-eletronico/Detalhamento_processo_DEF_Agenda_regulatoria_2021_2023DIRE3.pdf. Acesso em: 20 abr 2023

(55) Ministério da Saúde. A venda de cigarros eletrônicos é proibida no Brasil. Brasília, DF: Ministério da Saúde, 2022. Disponível em: <https://www.gov.br/saude/pt-br/assuntos/saude-brasil/eu-quero-parar-de-fumar/noticias/2022/a-venda-de-cigarros-eletronicos-e-proibida-no-brasil>. Acesso em: 23 abr 2023

(56) FOOD AND DRUG ADMINISTRATION (FDA). Real Cost E-Cigarette Prevention Campaign. Silver Spring: FDA, 2023. Disponível em: <https://www.fda.gov/tobacco-products/real-cost-campaign/real-cost-e-cigarette-prevention-campaign>. Acesso em: 23 abr 2023

19/05/2023

Victoria O. Ribeiro