

MINISTÉRIO DA SAÚDE
Instituto Nacional de Câncer José Alencar Gomes da Silva (INCA)

Cigarros eletrônicos: o que sabemos?

Estudo sobre a composição do vapor e danos à saúde, o papel na redução de danos e no tratamento da dependência de nicotina

Rio de Janeiro, RJ
INCA
2016

2016 Instituto Nacional de Câncer José Alencar Gomes da Silva/ Ministério da Saúde..



Esta obra é disponibilizada nos termos da Licença Creative Commons – Atribuição – Não Comercial – Compartilha igual 4.0 Internacional. É permitida a reprodução parcial ou total desta obra, desde que citada a fonte. .

Esta obra pode ser acessada, na íntegra, na Biblioteca Virtual em Saúde Prevenção e Controle de Câncer (<http://controlecancer.bvs.br/>) e no Portal do INCA (<http://www.inca.gov.br>).

Tiragem: 1.000 exemplares

Elaboração, distribuição e informações

MINISTÉRIO DA SAÚDE
INSTITUTO NACIONAL DE CÂNCER JOSÉ ALENCAR
GOMES DA SILVA (INCA)
COORDENAÇÃO DE PREVENÇÃO E VIGILÂNCIA
Rua Marquês de Pombal, 125
Centro – Rio de Janeiro – RJ
Cep 20230-240
Tel.: (21) 3207-5500
www.inca.gov.br

Organização

Divisão de Controle do Tabagismo

Elaboração

Stella Regina Martins

Colaboração

Aline de Mesquita Carvalho,
Ana Claudia Bastos de Andrade
Boris Marcelo Goitia Claros
Jose Carlos de Assumpção
Maria Raquel Fernandes Silva,
Ricardo Henrique Sampaio Meirelles,
Valéria de Souza Cunha
Vera Lúcia Gomes Borges

Impresso no Brasil / *Printed in Brazil*
Fox Print

FICHA CATALOGRÁFICA

I59c	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 / Instituto Nacional de Câncer José Alencar Gomes da Silva; organização Stella Regina Martins. – Rio de Janeiro: INCA, 2016. 120 p. ISBN 978-85-7318-287-3 (versão impressa) ISBN 978-85-7318-288-0 (versão eletrônica) 1. Cigarros eletrônicos. 2. Políticas públicas. 3. Transtorno por uso de tabaco. 4. Hábito de Fumar - epidemiologia. 5. Hábito de fumar – efeitos adversos. I. Título. II. Martins, Stella Regina. CDD 362.29
------	---

Catálogo na fonte – Serviço de Edição e Informação Técnico-Científica

Títulos para indexação

Em inglês: E-cigarettes: How much do we know about them? A study on the composition of the vapour and harmful effects on health and the role they play in reducing harm and treating nicotine addiction

Em espanhol: Cigarrillos electrónicos: ¿qué sabemos? Estudio sobre la composición del vapor y los daños a la salud, el papel en la reducción de daños y en el tratamiento de la dependencia a la nicotina

Edição

COORDENAÇÃO DE PREVENÇÃO E
VIGILÂNCIA
Serviço de Edição e Informação Técnico-Científica
Rua Marquês de Pombal, 125
Centro – Rio de Janeiro – RJ
Cep 20230-240
Tel.: (21) 3207-5500

Revisão Técnica

Anvisa
Divisão de Controle do Tabagismo

Supervisão Editorial

Taís Facina

Copidesque e Revisão

Rita Rangel de S. Machado

Capa, Projeto Gráfico e Diagramação

Cecília Pachá

Normalização Bibliográfica e Ficha Catalográfica

Marcus Vinícius Silva / CRB 7 / 6619

CONFLITO DE INTERESSE

O Instituto Nacional de Câncer José Alencar Gomes da Silva (INCA) e a elaboradora não têm nenhuma relação com a indústria do tabaco, os fabricantes de cigarros eletrônicos ou a indústria farmacêutica.

SUMÁRIO

Conflito de interesse	3
Lista de tabelas	6
Lista de ilustrações	7
Lista de siglas	8
Introdução	11
1. Epidemiologia do tabagismo no Brasil e no mundo	13
2. Políticas públicas no Brasil e no mundo	15
3. Fisiopatologia da dependência de nicotina	19
4. Doenças tabaco-relacionadas	25
5. Custo do tabagismo no mundo e no Brasil	29
6. Cigarros eletrônicos	31
7. Comercialização	51
8. Cigarros eletrônicos e redução de danos	63
9. Cigarros eletrônicos e tratamento da dependência de nicotina	83
Considerações finais	101
Referências	105

LISTA DE TABELAS

Tabela 1 – Mortes prematuras em decorrência do tabagismo e exposição à PTA – 1965-2014.....	26
Tabela 2 – Comparação dos níveis de toxina no vapor dos cigarros eletrônicos com o cigarro regular e inalador de nicotina	40
Tabela 3 – Níveis de nitrosaminas encontrados nos cigarros eletrônicos. Baseado na informação de Laugesen (2009), Cahn e Siegel (2011) e Kim e Shin (2013)	41
Tabela 4 – Elementos presentes no vapor dos Cigarros Eletrônicos e no Cigarro regular e efeitos relacionados à saúde	42
Tabela 5 – Comparação de redução do tabagismo; desfecho: cigarro eletrônico de nicotina <i>versus</i> placebo de cigarros eletrônicos – abstinentes excluídos	73
Tabela 6 – Comparação: redução do tabagismo; desfecho cigarro eletrônico de nicotina <i>versus</i> TRN – abstinentes excluídos	74
Tabela 7 – Redução do tabagismo	74
Tabela 8 – Resumo da proporção de participantes que alcançaram uma redução $\geq 50\%$ de consumo de base cigarro: estudos de coorte	74
Tabela 9 – Comparação eventos adversos; desfecho - proporção de participantes que relataram efeitos adversos: cigarros eletrônicos de nicotina <i>versus</i> placebo de cigarros eletrônicos	77
Tabela 10 – Comparação eventos adversos; desfecho - proporção de participantes que relataram efeitos adversos: cigarros eletrônicos de nicotina <i>versus</i> TRN	78
Tabela 11 – Resumo das conclusões sobre redução e efeitos adversos para as principais comparações, segundo <i>Electronic cigarettes for smoking cessation and reduction. Cochrane Database of Systematic Review</i>	81
Tabela 12 – Metanálise: eficácia das taxas de abstinência para a combinação de aconselhamento e medicação <i>versus</i> medicação sozinha (n=18 estudos), segundo Fiore et al.	83
Tabela 13 – Resultados das abordagens cognitivos-comportamentais, de acordo com a sua duração, segundo Fiore et al.	84
Tabela 14 – Comparação cessação; desfecho: cigarro eletrônico com nicotina <i>versus</i> cigarro eletrônico sem nicotina (placebo)	91
Tabela 15 – Comparação cessação; desfecho cigarro eletrônico com nicotina <i>versus</i> TRN	91
Tabela 16 – Resumo da proporção de participantes em abstinência do tabagismo no seguimento: estudos de coorte	97
Tabela 17 – Resumo das conclusões sobre cessação do tabagismo para as principais comparações, segundo <i>Electronic cigarettes for smoking cessation and reduction. Cochrane Database of Systematic Review</i>	98
Tabela 18 – Cessação do tabagismo	99

LISTA DE ILUSTRAÇÕES

Quadros

Quadro 1 - Critérios de dependência de substâncias segundo a CID-10	20
Quadro 2 - Critérios diagnósticos do DSM-IV para a dependência à nicotina	21
Quadro 3 - Teste de Fagerström para a dependência à nicotina	21
Quadro 4 - Composição das fases particulada e gasosa da fumaça do tabaco	25
Quadro 5 - Classificação dos agentes carcinogênicos por grupo e ano (Iarc)	37
Quadro 6 - Companhias de tabaco que adquiriram ou criaram companhias e marcas de cigarros eletrônicos (a partir de janeiro de 2014)	61
Quadro 7 - Categorias de abordagens para Redução de Danos em tabagismo adaptado de Shiffman et al.	65
Quadro 8 - Resumo do risco de viés: revisão do julgamento dos autores sobre cada item de risco de viés para cada um dos estudos incluídos	80

Figuras

Figura 1 - Interior do DEF	32
Figura 2 - Gerações de DEF	33
Figura 3 - Comparação entre cigarro regular e DEF com os níveis plasmáticos de nicotina	45
Figura 4 - Inalador Voke® 0,45mg	48
Figura 5 - Marketing de cigarro eletrônico	52
Figura 6 - Propaganda dos DEF	52
Figura 7 - Propaganda dos DEF	53
Figura 8 - Publicidade de DEF	53
Figura 9 - Propagandas de DEF	54
Figura 10 - Publicidade de DEF	54
Figura 11 - Cigarros eletrônicos com sabores	55
Figura 12 - Experimentação de cigarros eletrônicos entre estudantes do ensino fundamental e médio, por ano - NYTS, Estados Unidos, de 2011 a 2012	56
Figura 13 - Frases de advertência MarkTen™	60
Figura 14 - Diagrama de fluxo do estudo da Electronic cigarettes for smoking cessation and reduction	70

LISTA DE SIGLAS

- 3-HMPA – Ácido S-(hidroxipropil)-mercaptúrico
- ACGIH – American Conference of Governmental Industrial Hygienists
- Aids – Síndrome da imunodeficiência adquirida
- AMS – Assembleia Mundial da Saúde
- Anvisa – Agência Nacional de Vigilância Sanitária
- ASH – Action on Smoking and Health
- BAT – British American Tobacco
- CDC – Centers for Disease Control and Prevention
- CE – Cigarros eletrônicos
- Cetad – Centro de Estudos e Tratamento em Atenção ao Uso de Drogas
- CID-10 – Classificação Estatística Internacional de Doenças e Problemas Relacionados à Saúde, décima revisão
- CO – Monóxido de carbono
- Conicq – Comissão Nacional para Implementação da Convenção-Quadro para Controle do Tabaco
- Conprev – Coordenação de Prevenção e Vigilância
- COP – Conferência das Partes
- CQCT – Convenção-Quadro para Controle do Tabaco
- CRFB/88 – Constituição da República Federativa do Brasil, de 1988
- DCNT – Doenças crônicas não transmissíveis
- DEF – Dispositivos eletrônicos para fumar
- DNA – Ácido desoxirribonucleico
- DP – Desvio padrão
- DPOC – Doença pulmonar obstrutiva crônica
- DSM-IV – Manual Estatístico e Diagnóstico das Desordens Mentais IV
- ECR – Ensaio clínicos randomizados
- Ends – *Electronic Nicotine Delivery Systems*
- FDA – Food and Drug Administration
- Gaba – Ácido gama-aminobutírico
- Gats – Global Adult Tobacco Survey
- GGTAB – Gerência-Geral de Produtos Derivados do Tabaco
- HCAP – Hidrocarbonetos aromáticos policíclicos
- HIV – Vírus da imunodeficiência humana
- Iarc – *International Agency for Research on Cancer* (Agência Internacional de Pesquisa em Câncer)

IC - Intervalo de confiança
INCA - Instituto Nacional de Câncer José Alencar Gomes da Silva
INSS - Instituto Nacional do Seguro Social
IQ - Intervalo interquartil
MHRA - Medicines and Healthcare Products Regulatory Agency
nAChRs - Receptores nicotínicos acetilcolinérgicos
Nice - National Institute for Health and Care Excellence
Niosh - National Institute for Occupational Safety and Health
NNK - Nitrosaminas cancerígenas específicas da nicotina
NYTS - National Youth Tobacco Survey
OMS - Organização Mundial da Saúde
ONU - Organização das Nações Unidas
Opas/OMS - Organização Pan-Americana da Saúde/Organização Mundial da Saúde
Osha - Occupational Safety and Health Administration
Pense - Pesquisa Nacional de Saúde Escolar
Petab - Pesquisa Especial sobre Tabagismo
PIB - Produto Interno Bruto
PM - Material particulado
PMS/Br - Pesquisa Mundial de Saúde
Pnad - Pesquisa Nacional de Saúde e Nutrição
PNCT - Programa Nacional de Controle do Tabagismo
PTA - Poluição Tabágica Ambiental
PTS - Programa de Troca de Seringas
RD - Redução de danos
RDC - Resolução da Diretoria Colegiada
RR - Risco relativo
SE - Erro padrão
SNC - Sistema Nervoso Central
SRITA - Stanford Research Into the Impact of Advertising
SUS - Sistema Único de Saúde
TCC - Terapia cognitivo-comportamental
TRN - Terapia de reposição de nicotina
UDI - Usuários de drogas injetáveis
Vigitel - Vigilância de Fatores de Risco e Proteção para Doenças Crônicas

INTRODUÇÃO

Essa pesquisa sobre Dispositivos Eletrônicos para Fumar (DEF), conhecidos também como cigarros eletrônicos, é fruto de uma parceria entre a Organização Pan-Americana da Saúde/Organização Mundial da Saúde (Opas/OMS), a Agência Nacional de Vigilância Sanitária (Anvisa) e o Instituto Nacional de Câncer José Alencar Gomes da Silva (INCA). Seu objetivo foi revisar os artigos publicados no que diz respeito à composição do seu vapor, aos danos à saúde, à redução de danos e ao tratamento para a dependência de nicotina, que permitam fornecer material baseado em evidência científica para a Coordenação de Prevenção e Vigilância (Conprev) do INCA e a Gerência-Geral de Produtos Derivados do Tabaco (GGTAB) da Anvisa.

1. EPIDEMIOLOGIA DO TABAGISMO NO BRASIL E NO MUNDO

Atualmente, as companhias de cigarros produzem aproximadamente 6 trilhões de cigarros por ano, que são consumidos por quase 20% da população mundial, sendo a prevalência de 800 milhões para homens e 200 milhões para mulheres¹.

Na última década, mais que 43 trilhões de cigarros foram fumados. Nesse mesmo período, mais de 50 milhões de pessoas foram mortas em decorrência das doenças tabaco-relacionadas, sendo que a maioria vivia em países subdesenvolvidos ou em desenvolvimento¹.

Com tantas mortes, a indústria do tabaco precisa repor os seus clientes e o seu alvo principal são as crianças. O tabagismo mata uma em cada três crianças que começam a fumar. A cada ano, 6 milhões de pessoas morrem em decorrência do tabagismo, e, se ações não ocorrerem agora, em 2030, as mortes por doenças tabaco-relacionadas ultrapassarão 8 milhões por ano, e, no final deste século, 1 bilhão de pessoas terão morrido¹.

No Brasil, estudo comparou a Pesquisa Nacional por Amostra de Domicílios (Pnad), de 1989, com o módulo brasileiro da Pesquisa Mundial de Saúde (PMS/Br), de 2003, ambas com amostragem probabilística de domicílios com pessoas em idade acima de 18 anos. Esse estudo revelou uma queda de 35% na prevalência de tabagismo em adultos acima de 14 anos, uma média de 2,5% ao ano².

A Pesquisa Especial sobre Tabagismo (Petab)³, realizada, em 2008, com base no Global Adult Tobacco Survey (Gats), na população de 15 anos ou mais, observou uma prevalência de 17,2% de tabagistas, correspondendo a 24,6 milhões de fumantes.

A comparação entre 2006 e 2014 do estudo Vigilância de Fatores de Risco e Proteção para Doenças Crônicas (Vigitel), na população de 18 anos ou mais, em 27 capitais brasileiras, mostrou um decréscimo na prevalência de fumantes de 15,6% para 10,8%, respectivamente^{4,5}.

Estudo comparativo da Pesquisa Nacional de Saúde Escolar (Pense) revelou uma queda na experimentação de tabaco entre os adolescentes (13 e 15 anos) de 24% (intervalo de confiança – IC 95%, 23,6 - 24,8) para 19,60% (IC 95%, 17,0 - 22,1), entre 2009 e 2012 respectivamente^{6,7}.

¹ ERIKSEN, M.; MACKAY, J.; ROSS, H. **The Tobacco Atlas**. 4. ed. Atlanta: American Cancer Society, 2012.

² MONTEIRO, C. A. et al. Population-based evidence of a strong decline in the prevalence of smokers in Brazil (1989-2003). **Bulletin of the World Health Organization**, v. 85, n. 7, p. 527-534, 2007.

³ INSTITUTO BRASILEIRO DE GEOGRAFIA E ESTATÍSTICA. **Pesquisa Especial sobre Tabagismo: PETab**. Rio de Janeiro, 2008.

⁴ BRASIL. Ministério da Saúde. **VIGITEL Brasil 2006: vigilância de fatores de risco e proteção para doenças crônicas por inquérito telefônico**. Brasília, DF, 2006.

⁵ BRASIL. Ministério da Saúde. **VIGITEL Brasil 2014: vigilância de fatores de risco e proteção para doenças crônicas por inquérito telefônico**. Brasília, DF, 2015.

⁶ INSTITUTO BRASILEIRO DE GEOGRAFIA E ESTATÍSTICA. **Pesquisa nacional de saúde do escolar: 2009**. Rio de Janeiro, 2009.

⁷ INSTITUTO BRASILEIRO DE GEOGRAFIA E ESTATÍSTICA. **Pesquisa nacional de saúde do escolar: 2012**. Rio de Janeiro, 2012.

Alguns países têm como meta reduzir para menos de 5% a prevalência do tabagismo^{1,8}. Segundo o Vigitel 2014, a proporção de fumantes, no Brasil, nas populações masculina e feminina, é de 12,8% e 9,0%, respectivamente⁵.

Os cigarros representam 92% do valor de todos os produtos derivados do tabaco vendidos no mundo. Entretanto, com a crescente conscientização da população em relação aos malefícios à saúde causados pelo cigarro, a indústria do tabaco procura diversificar seus produtos. Segundo a American Cancer Society, entre 2000 e 2010, houve um crescimento de 59% nas vendas dos diversos produtos derivado do tabaco que não produzem fumaça⁵. As empresas de tabaco estão cada vez mais interessadas nos DEF, conhecidos como cigarros eletrônicos, como alternativa para a cessação do tabagismo ou a redução de danos.

⁸ MONTEIRO, C. A. et al. Population-based evidence of a strong decline in the prevalence of smokers in Brazil (1989-2003). *Bull. World Health Organ.*, v. 85, n. 7, p. 527-534, 2007.

2. POLÍTICAS PÚBLICAS NO BRASIL E NO MUNDO

Durante a 52ª Assembleia Mundial da Saúde (AMS), em 1999, os Estados-Membros das Nações Unidas propuseram a adoção do primeiro tratado internacional de saúde pública para conter a expansão e as devastadoras consequências da epidemia tabágica. Nascia a Convenção-Quadro da Organização Mundial da Saúde para Controle do Tabaco (CQCT/OMS), sob os auspícios⁹.

Na época, apesar de ser um grande produtor de fumo, mas com importantes e abrangentes ações desenvolvidas no controle do tabagismo, o Brasil liderou o processo de negociação da CQCT/OMS por quatro anos⁹.

Em 2003, o texto final da CQCT/OMS foi depositado junto à Organização das Nações Unidas (ONU). O Brasil foi o segundo país a assinar o texto, assumindo internacionalmente o compromisso de ratificar a Convenção-Quadro, dando apoio político aos objetivos estabelecidos⁹.

A CQCT/OMS foi aprovada pela Câmara dos Deputados em 2004 e ratificada pelo Senado Federal em 2005. O Brasil, dessa forma, passou a integrar o grupo dos Estados-Partes, garantindo sua participação na Conferência das Partes (COP)⁹.

Em julho de 2014, a CQCT/OMS já havia sido assinada por 168 países e ratificada por 179¹⁰.

O esclarecimento e a conscientização da população em relação aos seus malefícios; o aumento dos preços dos produtos derivados do tabaco; a criação de ambientes livres de tabaco; a proibição da publicidade sofisticada e enganosa; as advertências nos maços de cigarros, entre outras, são as medidas mais eficazes para controlar ou reverter a epidemia tabágica, objetivos preconizados pela CQCT/OMS¹.

No Brasil, a Comissão Nacional para Implementação da Convenção-Quadro (Conicq) é responsável por coordenar a implementação dos 38 artigos da CQCT/OMS, por meio da articulação da agenda governamental. Sua presidência é ocupada pelo Ministro de Estado da Saúde, sendo também composta por representantes de outros 18 ministérios. A secretaria-executiva da Conicq fica sob os auspícios do INCA¹¹.

Antes mesmo da CQCT/OMS, em 1985, o Ministério da Saúde cria o Grupo Assessor para o Controle do Tabagismo no Brasil. Essa comissão, formada por médicos, ajudou a criar, em 1986, o Dia Nacional de Combate ao Fumo (29 de agosto). Em 1989, as ações de combate ao tabagismo são transferidas do Ministério para o INCA, instalando-se a Coordenação Nacional de Controle do Tabagismo e Prevenção Primária de Câncer, responsável pela elaboração de diretrizes de um programa de âmbito nacional por meio da parceria com os coordenadores das Secretarias de Saúde dos Estados e municípios. A redução da morbimortalidade por doenças tabaco-relacionadas por meio da queda da prevalência de fumantes é um dos objetivos do Programa Nacional de Controle

⁹ INSTITUTO NACIONAL DE CÂNCER (Brasil). **Convenção-quadro para o controle do tabaco**: texto oficial. Rio de Janeiro, 2011.

¹⁰ WORLD HEALTH ORGANIZATION. **Parties to the WHO Framework Convention on Tobacco Control**. Geneva, [20--]. Disponível em: <http://www.who.int/fctc/signatories_parties/en/>. Acesso em: 15 jan. 2016.

¹¹ INSTITUTO NACIONAL DE CÂNCER (Brasil). **Observatório da Política Nacional de Controle do Tabaco**: a comissão. Rio de Janeiro, [20--]. Disponível em: <http://www2.inca.gov.br/wps/wcm/connect/observatorio_controle_tabaco/site/home/conicq/comissao>. Acesso em: 15 jan. 2016.

do Tabagismo (PNCT). Para alcançar essas metas, o programa utiliza estratégias: de prevenção da iniciação ao consumo do tabaco por meio do Programa Saber Saúde; de proteção da população da exposição à poluição tabágica ambiental (PTA) pela promoção de ambientes livres de tabaco; do apoio à cessação do tabagismo e da mobilização de políticas legislativas e econômicas de apoio à regulação dos produtos derivados do tabaco¹².

No âmbito do tratamento da dependência de nicotina, o PNCT vem desenvolvendo, junto aos coordenadores regionais, inúmeras atividades, como a capacitação de profissionais para a abordagem mínima e intensiva ao fumante, disponibilizando, na rede do Sistema Único de Saúde (SUS), acesso à abordagem cognitivo-comportamental, material de apoio e, quando houver indicação, tratamento medicamentoso com terapia de reposição de nicotina (TRN), pelos adesivos transdérmicos de 21 mg, 14 mg e 7 mg e goma ou pastilha de 2 mg, e do tratamento não nicotínico com o cloridrato de bupropiona 150 mg. Todo tratamento disponibilizado pelo PNCT está baseado em evidências científicas compiladas na abordagem e no tratamento do fumante^{13,14}. O PNCT também implantou, em 2001, o Disque Pare de Fumar, voltado a fornecer ajuda ao fumante. O número desse serviço está inserido nas embalagens dos produtos derivados de tabaco ao lado de advertências sanitárias sobre os malefícios à saúde dos consumidores e dos expostos a esse produto¹⁵.

Em reconhecimento a todas as ações desenvolvidas no controle dessa pandemia, o Brasil, em 2003, foi escolhido pela OMS para lançar o tema do Dia Mundial sem Tabaco (31 de maio) que versava sobre o círculo vicioso do tabaco e da pobreza¹⁶.

Em 1999, foi criada a Anvisa, vinculada ao Ministério da Saúde e parte integrante do SUS, com a incumbência de regular os produtos e serviços que possam afetar a saúde da população brasileira, entre eles, qualquer produto fumígeno derivado ou não do tabaco¹⁷. Em 2009, a Anvisa, por meio da Resolução da Diretoria Colegiada (RDC) n° 46, proibiu o comércio, a importação e a propaganda dos DEF, tanto como substituto ao cigarro, a cigarrilha, ao charuto, ao cachimbo, quanto como alternativa ao tratamento da cessação do tabagismo, pois, até a presente data, não há estudos toxicológicos e testes científicos específicos que comprovem qualquer dessas finalidades¹⁸. Na Noruega, a venda e a importação dos DEF são proibidas. A comercialização desses produtos também é proibida na Argentina e na Colômbia. A Austrália não apoia o uso

¹² INSTITUTO NACIONAL DE CÂNCER (Brasil). **Plano de implantação da abordagem e tratamento do tabagismo na Rede SUS**. Rio de Janeiro, [20--].

¹³ INSTITUTO NACIONAL DE CÂNCER (Brasil). **Abordagem e tratamento do fumante: consenso**. Rio de Janeiro, 2001.

¹⁴ BRASIL. Ministério da Saúde. Portaria n° 571, de 5 de abril de 2013. **Diário Oficial da União**, Poder Executivo, Brasília, DF, 8 abr. 2013. Seção 1, p. 56-57.

¹⁵ PEREZ, C. A. et al. Disque Saúde Pare de Fumar no Brasil: uma Fonte de Informação a mais para a População. **Revista Brasileira de Cancerologia**, v. 57, n. 3, p. 337-344, 2011.

¹⁶ INSTITUTO NACIONAL DE CÂNCER (Brasil). **Brasil celebra o Dia Mundial Sem Tabaco**. Rio de Janeiro, 2014. Disponível em: <http://www.inca.gov.br/releases/press_release_view_arq.asp?ID=163>. Acesso em: 29 jul. 2014.

¹⁷ BRASIL. Lei n° 9.782, de 26 de Janeiro de 1999. **Diário Oficial da União**, Poder Executivo, Brasília, DF, 27 jan. 1999. Seção 1.

¹⁸ AGÊNCIA NACIONAL DE VIGILÂNCIA SANITÁRIA (Brasil). Resolução RDC n° 46, de 28 de março de 2001. **Diário Oficial da União**, Poder Executivo, Brasília, DF, 29 mar. 2001.

dos DEF e não os preconiza como tratamento. A Polônia tem uma propaganda sobre a proibição dos DEF. Em Singapura, o uso e a venda são proibidos. O Canadá emitiu um alerta para que a população local não usasse cigarros eletrônicos por não terem sido analisados em relação aos quesitos de segurança, eficácia e qualidade. Na Bélgica, em Malta e na Eslováquia, seu uso é proibido em local público e fechado. Cigarros eletrônicos são proibidos na Lituânia em qualquer apresentação e teor de nicotina¹⁹.

Os cigarros eletrônicos são considerados medicamentos nos seguintes países: Áustria, Dinamarca, Estônia, Alemanha, Hungria, Portugal, Romênia, Eslováquia e Suécia. A Finlândia proíbe os anúncios, mas os DEF são considerados medicamentos. A Nova Zelândia tem uma regulação parcial, ou seja, depende da forma como os DEF são colocados à venda pelo fornecedor, por exemplo, para uso terapêutico¹⁹.

Os DEF estão sujeitos à legislação de segurança de produtos existentes na Bulgária, República Checa, Itália, Letônia, Eslovênia, Espanha e em Chipre¹⁹.

Em grande parte da China, a venda e o uso são permitidos. A Itália permite o uso e a venda, sendo que uma marca foi aprovada pelo Italian Institute of Health. Nos Estados Unidos, o uso, a venda e a propaganda são permitidos, embora a regulação varie em alguns estados. Os DEF feitos com produtos derivados do tabaco serão regulados pelo Food and Drug Administration (FDA) com base no The Family Smoking Prevention and Tobacco Control Act, a menos que seu propósito seja para tratamento¹⁹. Observa-se que não há um consenso em relação às políticas públicas de saúde referentes aos DEF nos vários países citados.

¹⁹ ANDRADE, M.; HASTINGS, G. **Tobacco harm reduction and nicotine containing products: research priorities and policy directions**. London: Cancer Research UK, 2013.

3. FISIOPATOLOGIA DA DEPENDÊNCIA DE NICOTINA

No sistema mesolímbico dopaminérgico, também descrito como “sistema de recompensa”, encontram-se os neurônios dopaminérgicos que vão da área tegumental ventral e estendem-se até o núcleo *accumbens* e o córtex pré-frontal (funções psíquicas superiores como soluções de problemas, planejamento). O sistema de recompensa recebe esse nome pela relação com a atenção, motivação, sexualidade, recompensa e prazer. As atividades do sistema de recompensa podem ser estimuladas em até 100% por vias naturais, entretanto, sob a ação de substância psicoativa, essa atividade pode ser mil vezes maior^{20,21}.

A nicotina encontrada no tabaco é classificada como uma substância psicoativa, ou seja, estimulante do Sistema Nervoso Central (SNC), agindo de duas formas sobre o sistema de recompensa. Por via indireta, liga-se aos neurotransmissores dos receptores nicotínicos acetilcolinérgicos (nAChRs), liberando outro neurotransmissor, de natureza excitatória, denominado glutamato, que, por sua vez, é responsável pela liberação de dopamina no sistema de recompensa. Em torno de 15 segundos após a tragada, cerca de 25% da nicotina atinge o sistema de recompensa, produzindo um reforço positivo e propiciando grande sensação de prazer, melhora do desempenho cognitivo, maior controle sobre o estímulo e as emoções negativas, com diminuição da ansiedade e do apetite. Quanto mais rápido for o pico de ação de uma substância psicoativa, maior será o risco de dependência^{20,21}.

O outro mecanismo de ação da nicotina ocorre por meio da inibição do sistema ácido gama-aminobutírico (Gaba), um potente inibidor de todos os outros sistemas cerebrais, inclusive o de recompensa. Ao tragar, o fumante, com o sistema Gaba bloqueado pela ação da nicotina, experimenta uma sensação de prazer e bem-estar ainda mais intensa e duradoura. Por meio do reforço positivo da recompensa, cria-se uma memória específica e essas sensações de prazer impelem o organismo a uma busca repetida, instalando-se a dependência de nicotina^{20,21}.

A nicotina provoca tolerância funcional, que são adaptações sofridas pelo cérebro (neuroadaptação) para compensar as alterações causadas pela presença dessa substância. Sob condições normais, certo número de nAChRs encontra-se disponível para a transmissão da acetilcolina. Durante a primeira exposição à nicotina, alguns receptores ficam bloqueados, inativando parcialmente o sistema colinérgico. Entretanto, com o uso contínuo do tabaco, esse mesmo bloqueio agora age como um estimulante para uma super-regulação dos receptores nicotínicos (*up-regulation*) como forma de compensar a ausência de resposta ao estímulo da nicotina (antagonista) pelos receptores que estão bloqueados. Como consequência, o tabagista aumenta a dose de nicotina para a manutenção do prazer (tolerância), instalando-se a dependência^{20,21}.

Nessa etapa do ciclo da dependência, o sistema de regulação terá um número exagerado de nAChRs. A nicotina tem meia-vida curta, de duas horas, portanto a redução dos níveis

²⁰ SOCIEDADE BENEFICENTE ISRAELITA BRASILEIRA HOSPITAL ALBERT EINSTEIN. **Álcool e Drogas sem Distorção**. São Paulo: Abert Einstein, 2009.

²¹ ORGANIZAÇÃO MUNDIAL DA SAÚDE. **Neurociência do uso e da dependência de substâncias psicoativas**. São Paulo: Roca, 2006.

plasmáticos de nicotina, que surgem durante a cessação ou mesmo a redução do consumo de nicotina, desencadeia sintomas desagradáveis da síndrome de abstinência (irritabilidade, hostilidade, ansiedade, disforia, humor deprimido, diminuição da frequência cardíaca e aumento do apetite) levando o tabagista ao retorno do consumo^{20,22}. Entretanto, indivíduos com variante genética do alelo da enzima CYP2A6 têm a metabolização primária da nicotina 35% vezes mais lenta. Essa variação genética é mais frequente em asiáticos do que em africanos ou caucasianos, o que pode explicar o menor consumo diário de cigarros entre aqueles²¹.

A partir de todas essas incontestáveis evidências científicas, o tabagismo foi classificado pela OMS, em 1997, no grupo dos transtornos mentais e de comportamento decorrentes do uso de substâncias psicoativas na décima revisão da Classificação Estatística Internacional de Doenças e Problemas Relacionados à Saúde (CID-10), considerada como uma doença crônica e epidêmica, transmitida por meio de publicidade e propaganda nas quais a indústria do tabaco exerce o papel de vetor²³.

Segundo a CID-10, uma pessoa é considerada dependente quando pelo menos três dos critérios abaixo estiveram presentes no ano anterior. Os critérios são divididos entre dois biológicos (abstinência e tolerância) e quatro cognitivos (Quadro 1)²³.

Quadro 1 - Critérios de dependência de substâncias segundo a CID-10

Presença de três ou mais dos seguintes sintomas em qualquer momento durante o ano anterior
Um desejo forte e compulsivo para consumir a substância, também denominado fissura ou <i>craving</i>
Dificuldades para controlar o comportamento de consumo de substâncias em termos de início, fim ou níveis de consumo
Estado de abstinência fisiológica quando o consumo é suspenso ou reduzido, evidenciado por: síndrome de abstinência característica; consumo da mesma substância (ou outra muito semelhante) com a intenção de aliviar ou evitar sintomas de abstinência (reforço negativo)
Evidência de tolerância, segundo a qual há necessidade de doses crescentes da substância psicoativa para se obterem os efeitos anteriormente produzidos com doses inferiores
Abandono progressivo de outros prazeres ou interesses em função do consumo de substâncias psicoativas, aumento do tempo empregado em conseguir ou consumir a substância (fumando um cigarro depois do outro) ou recuperar-se de outros efeitos, também denominado estreitamento do repertório
Síndrome de dependência (adição), ou seja, a persistência do consumo de substâncias apesar de provas evidentes de consequências manifestamente prejudiciais, tais como traqueostomia em decorrência de câncer de laringe pelo uso do tabaco, humor deprimido ou perturbação das funções cognitivas relacionadas à substância. Devem ser feitos esforços para determinar se o consumidor estava realmente, ou poderia estar, consciente da natureza e da gravidade do dano

A dependência de nicotina também pode ser diagnosticada pelos critérios do Manual Estatístico e Diagnóstico das Desordens Mentais IV (DSM-IV) (Quadro 2)²⁴.

²² MCCRADY, B. S.; EPSTEIN, E. E. **Addictions**: a comprehensive guidebook. New York: Oxford University Press, 1999.

²³ ORGANIZAÇÃO MUNDIAL DA SAÚDE. **CID-10**: classificação estatística internacional de doenças e problemas relacionados à saúde. São Paulo: OMS, 2007.

²⁴ REICHERT, J. et al. Diretrizes para cessação do tabagismo. **J. Bras. Pneumol.**, v. 34, n. 10, p. 845-880, 2008.

Quadro 2 - Critérios diagnósticos do DSM-IV para a dependência à nicotina

1. Consumo diário de nicotina, por semana
2. Sintomas com a súbita interrupção ou acentuada redução do consumo de nicotina por 24 horas ou mais: estado depressivo ou humor disfórico, insônia, irritabilidade, ansiedade, dificuldade para se concentrar, inquietude, queda da frequência cardíaca, aumento do apetite e/ou do peso
3. Sintomas descritos no critério 2 que produzem mal-estar clinicamente significativo, com deterioração social, laboral ou em áreas importantes da atividade do indivíduo
4. Sintomas que não se originam de uma doença clínica, nem se explicam pela presença de outro transtorno mental

O Teste de Fagerström é um instrumento utilizado para rastrear e avaliar especificamente a dependência física de nicotina. Composto por seis perguntas e escore total de zero a dez, acima de seis pontos, indica que o tabagista apresentará sintomas desagradáveis da síndrome de abstinência ao deixar de fumar (Quadro 3)²⁴.

Quadro 3 - Teste de Fagerström para a dependência à nicotina

Perguntas	Respostas	Pontuação
1. Quanto tempo após acordar você fuma seu primeiro cigarro?	Nos primeiros 5 minutos	3
	De 6 a 30 minutos	2
	De 31 a 60 minutos	1
	Mais de 60 minutos	0
2. Você acha difícil não fumar em lugares proibidos?	Sim	1
	Não	0
3. Qual o cigarro do dia que traz mais satisfação?	O 1º da manhã	1
	Os outros	0
4. Quantos cigarros você fuma por dia?	Menos de 10	0
	De 11 a 20	1
	De 21 a 30	2
	Mais de 31	3
5. Você fuma mais frequentemente pela manhã?	Sim	1
	Não	0
6. Você fuma mesmo doente, quando precisa ficar acamado a maior parte do tempo?	Sim	1
	Não	0
Escore total: de 0 a 2 = muito baixa; de 3 a 4 = baixa; 5 = média; de 6 a 7 = elevada; de 8 a 10 = muito elevada		

Fumar é um processo complexo que envolve fatores psicossociais, ambientais, biológicos e psicológicos.

A adolescência constitui o momento de maior vulnerabilidade para a experimentação de substâncias psicoativas, pois a pressão dos pares e o arquétipo de herói, característico dessa fase da vida, faz com que os jovens fascinem-se pelo êxtase das drogas²⁵.

²⁵ SILVEIRA FILHO, D. X. **Drogas**: uma compreensão psicodinâmica das farmacodependências. 3. ed. São Paulo: Casa do Psicólogo, 1995.

Os fatores de risco ambientais são compostos pela percepção de que fumar é normal, na qual os amigos ou grupos usam e aprovam o uso do tabaco. A falta de suporte e o pouco envolvimento dos pais, quando o adolescente depara-se com as mudanças comuns do crescimento, o baixo preço do cigarro, a disponibilidade e a acessibilidade aos produtos do tabaco potencializam o risco ambiental²⁶.

Entre os fatores psicossociais, observa-se que o jovem, ao experimentar o cigarro, tem a crença da descoberta da sua identidade individual e do seu lugar no mundo, acha que completou o rito de passagem e entrou para a vida adulta. Sente-se maduro e com uma autoimagem ideal ao usar um produto, supostamente, destinado a adultos. Entretanto, os conflitos característicos da adolescência permanecem. As crenças sobre o uso do tabaco, a formação de atitudes, a experimentação com os pares, o uso regular, terminam com a instalação da dependência. Esse processo completa-se em torno de três anos²⁶.

A interação das ações e dos efeitos fisiológicos da nicotina nas zonas cerebrais, associadas às emoções e aos comportamentos, aprendidos por meio do reforço positivo propiciado por essa substância estimuladora do SNC, desencadeiam a complexa tríade da dependência de nicotina²⁰.

Um dos tripés é a dependência física, que pode ser identificada pelo conjunto de sinais e sintomas, como a tolerância, a fissura, a síndrome de abstinência, o estreitamento do repertório e a síndrome de dependência, conforme mencionado.

A outra base desse tripé é a dependência comportamental, que pode ser compreendida como uma etapa em que os condicionamentos aprendidos, ligados aos pensamentos automáticos de recompensa, estão fortemente relacionados ao uso do tabaco. O cigarro, presente durante vários anos no cotidiano do fumante, leva ao condicionamento de fumar após tomar café, após as refeições, ao falar ao telefone ou assistir televisão, com bebidas alcoólicas e até mesmo para melhorar a concentração ou para completar a sensação de relaxamento. Para o fumante, o gesto de ter o cigarro entre os dedos e levá-lo à boca para uma profunda tragada está associado a uma experiência de raro prazer, muitas vezes repetidas de forma automática e inconsciente ao longo do dia e da vida²⁷.

A dependência psicológica completa a formação do tripé. Vários estudos tentam entender a relação entre o ato de fumar e os fatores psicológicos. Sugere-se que o ato de fumar está relacionado com a tentativa de preencher um vazio, extremamente temido como vivência psicológica, e que parar de fumar leva à despersonalização pela perda da identificação projetiva que o fumante deposita no cigarro²⁸. O cigarro é usado de forma constante na manutenção do tabagismo, tanto em situações positivas quanto nas negativas, como redutor de tensão em momentos de ansiedade, de medo, de vergonha e de desconforto. Esse mecanismo denota uma pobreza de recursos psíquicos disponíveis para o processo de elaboração mental frente às tensões psíquicas²⁹. O tabagista, quando se depara com a sua impotência diante de uma realidade

²⁶ U.S. DEPARTMENT OF HEALTH AND HUMAN SERVICES. **Preventing tobacco use among young people: a report of the surgeon general.** Atlanta: CDC, 1994.

²⁷ MEIRELES, R. H. S. Tabagismo e DPOC – dependência e doença – fato consumado. **Pulmão RJ**, v. 1, n. 1, p. 13–19, 2009.

²⁸ KALINA, E. **Psicologia do fumante.** Rio de Janeiro: Francisco Alves, 1987.

²⁹ PEREZ, G. H. et al. Fatores psicológicos intervinientes na manutenção do tabagismo em portadores de doença arterial coronária. **Arq. bras. cardiol.**, v. 64, n. 5, p. 459–462, 1995.

insuportável, a qual não consegue tolerar ou adaptar-se, encontra como alternativa a modificação dessa realidade pelo ato de fumar. Com o passar do tempo, a nicotina perde a capacidade de desempenhar seu papel de alívio de tensão, ou seja, a tolerância está desenvolvida. O usuário realiza então que não consegue viver bem, nem com nem sem a droga. O fumante crônico, por ter uma identidade adulta pobremente estruturada, visto que a iniciação ocorreu na adolescência e às vezes na infância, vê-se frágil e sem recursos para lidar com seus problemas. Se antes a nicotina era usada como instrumento que propiciava uma espécie de “férias químicas de si mesmo”, uma “válvula de escape” para os problemas inerentes à própria vida, como uma solução mágica para todas as angústias da existência, agora ela aprisiona o usuário³⁰.

O cigarro ocupa também um importante lugar de companheiro, amigo e confidente para todas as horas boas e ruins. Parar de fumar implica uma perda muito profunda, como se fosse um ente amado e muito querido, um verdadeiro “luto”. Na dependência psicológica, o tabagista atribui ao cigarro poderes que ele não tem, crê que fumar é o único recurso de ajuda nas horas difíceis, e que tem, em um cilindro de papel, um verdadeiro amigo incondicional^{27,28}.

Portanto, para obter sucesso na cessação prolongada do tabagismo, faz-se necessário um processo de reestruturação psíquica, porque o cigarro desempenha uma função psicológica importante, para compensar a falha no nível dos processos elaborativos^{27,29}.

A ação combinada e extremamente complexa de fatores psicológicos, neurobiológicos e sociais elucidada o consumo do tabaco que, em determinadas pessoas, evolui para padrões de comportamento de busca e uso compulsivo, provocando a incapacidade de parar de fumar, apesar dos muitos prejuízos a saúde.

³⁰ SILVEIRA FILHO, D. X.; GORGULHO, M. **Dependência**: compreensão e assistência às toxicomanias. São Paulo: Casa do Psicólogo, 1996.

4. DOENÇAS TABACO-RELACIONADAS

O dependente de nicotina expõe-se cronicamente a mais de 3 mil constituintes presentes no fumo não queimado e mais de 4 mil substâncias na fumaça do tabaco. A Agência Internacional de Pesquisa em Câncer (Iarc do inglês, *International Agency for Research on Cancer*) identificou pelo menos 69 e 28 compostos cancerígenos na fumaça do cigarro e nos derivados de tabaco não produtores de fumaça, respectivamente. Entre elas, podem-se citar as n-nitrosaminas, as nitrosaminas cancerígenas específicas da nicotina (NNK), o Polônio-210, as aminas aromáticas, os aldeídos, os metais pesados e os hidrocarbonetos aromáticos policíclicos (HCAP)^{31,32}.

Quando da queima do tabaco, além dos pesticidas presentes na planta, a combustão incompleta libera uma mistura de gases, de vapores, de partículas líquidas e bilhões de micropartículas, com tamanho médio de 0.5 micra, aproximadamente, que facilita a sua deposição na via aérea e no alvéolo³³.

Didaticamente, a fumaça do tabaco é separada em fases particulada e gasosa. Na fase particulada, foram identificadas mais de 3.500 substâncias, como a nicotina, o benzopireno e o HCAP. Na fase gasosa, estão presentes a amônia, o monóxido de carbono entre outras substâncias tóxicas ao organismo (Quadro 4)³⁴.

Quadro 4 - Composição das fases particulada e gasosa da fumaça do tabaco

Fase particulada	Fase gasosa
5%	95%
3.500 partículas	500 tipos de gases
Nicotina	Monóxido de carbono (CO)
Benzopireno	Benzeno
Hidrocarbonetos aromáticos policíclicos (de 8 a 16 vezes maior na PTA)	Cianeto de hidrogênio
2-Naftilamina	Dióxido de carbono
Fenol	Óxidos de nitrogênio
Nitrosaminas (de 2 a 8 vezes maior na PTA)	Dióxido de enxofre
Metais pesados (Ni, Pb, Cr etc.)	Amônia
Elementos radioativos (Polônio-210)	Formaldeído

³¹ WORLD HEALTH ORGANIZATION. **IARC monographs on the evaluation of carcinogenic risks to humans:** volume 83: tobacco smoke and involuntary smoking. Lyon, 2004.

³² WORLD HEALTH ORGANIZATION. **IARC monographs on the evaluation of carcinogenic risks to humans:** volume 89: smokeless tobacco and some tobacco-specific N-nitrosamines smokeless tobacco and some. Lyon, 2007.

³³ AMBROSE, J. A.; BARUA, R. S. The pathophysiology of cigarette smoking and cardiovascular disease: an update. **Journal of the American College of Cardiology**, v. 43, n. 10, p. 1731-1737, 2004.

³⁴ MIRRA, A. P. et al. **Projeto diretrizes: evidências científicas sobre tabagismo para subsídio ao poder judiciário.** [Rio de Janeiro]: Associação Médica Brasileira, 2013.

Tamanha quantidade de agentes nocivos acaba por superar as defesas do organismo e favorece o surgimento de cerca de 55 doenças relacionadas ao tabagismo ativo, além de outras doenças decorrentes da exposição à fumaça ambiental do tabaco, destacando-se as doenças respiratórias obstrutivas crônicas, as cardiovasculares e os cânceres, ocasionando mortes prematuras³⁵ (Tabela 1).

Tabela 1 - Mortes prematuras em decorrência do tabagismo e da exposição à PTA, de 1965 a 2014³⁶

Causas de morte	Total
Cânceres tabaco-relacionados	6.587.000
Doenças cardiovasculares e metabólicas	7.787.000
Doenças pulmonares	3.804.000
Condições relacionadas à gestação e ao parto	108.000
Incêndios em residências	86.000
Câncer de pulmão causado pela exposição à PTA	263.000
Doença coronariana causada pela exposição à PTA	2.194.000
Total	20.829.000

Fonte: Centers for Disease Control and Prevention, National Center for Chronic Disease Prevention and Health Promotion Office on Smoking and Health, unpublished data.

A gravidade e o risco de surgimento de doenças causadas pelo tabaco estão diretamente relacionadas com a idade de iniciação do tabagismo, a duração e o número de cigarros fumados, além das características do cigarro, como a quantidade de alcatrão e de nicotina ou o tipo de filtro^{37,38}.

O fumante vive, em média, 10 anos menos que o não fumante. Até o ano de 2030, 8 milhões de pessoas morrerão por ano em razão do consumo de tabaco, por isso é possível afirmar que o tabagismo é a maior causa evitável de mortes no mundo¹. O tabaco também é um agravante para o controle de uma doença pré-existente, sendo o principal causador das doenças crônicas não transmissíveis (DCNT), responsável por 30% de todas as mortes por cânceres, por 85% dos cânceres de pulmão e por 80% dos óbitos por doença pulmonar obstrutiva crônica (DPOC), por infartos e acidente vascular cerebral^{39,40}. Em 2002, a mortalidade relacionada ao tabagismo no

³⁵ U.S. DEPARTMENT OF HEALTH AND HUMAN SERVICES. **The Health Consequences of Smoking: Cardiovascular Disease.** A Report of the Surgeon General. Atlanta, GA: U.S. Department of Health and Human Services. Office on Smoking and Health, 1983.

³⁶ U.S. DEPARTMENT OF HEALTH AND HUMAN SERVICES. **The health consequences of smoking: 50 years of progress: a report of the surgeon general, 2014.** Atlanta, 2014.

³⁷ PUBLIC HEALTH AGENCY OF CANADA. **Life and Breath: Respiratory Disease in Canada, 2007.** Ottawa, 2007.

³⁸ WORLD HEALTH ORGANIZATION. **World Health Report 2002: reducing risks, promoting healthy life: methods summaries for risk factors assessed in chapter 4.** Geneva, 2002.

³⁹ FIORE, M. C. et al. **Treating tobacco use and dependence: clinical practice guideline.** Rockville: U.S. Department of Health and Human Services, 2008.

⁴⁰ FLANDERS, W. D. et al. Lung cancer mortality in relation to age, duration of smoking, and daily cigarette consumption results from Cancer Prevention Study II. **Cancer Research**, v. 63, n. 19, p. 6556–6562, 2003.

Brasil foi estimada em torno de 200 mil ao ano⁴¹. Em 2003, em estudo realizado nas 15 capitais brasileiras e no Distrito Federal, na população com 35 anos ou mais, estimou-se que, das 178 mil mortes de brasileiros, 24.222 (13,64%) foram atribuídas ao tabagismo, correspondendo a 18,08% (n=16.896) e 8,71% (n=7.326) para homens e mulheres, respectivamente, o que representa uma em cada cinco mortes em homens e uma em cada dez mortes em mulheres⁴².

O tabagista tem risco aumentado de necessidade de angioplastia coronária, de um novo infarto, de morte em portadores de doença coronariana, além de maior risco de reoclusão pós-trombólise^{43,44}. Fumar aumenta em 100% o risco de doença hipertensiva e em 80% o risco de infarto agudo do miocárdio^{33,45,46}.

Não só os fumantes ativos aumentam seu risco para doenças cardiovasculares, mas também os fumantes passivos são acometidos das mesmas patologias⁴⁵.

O aparelho respiratório também sofre com a ação das substâncias tóxicas da queima do tabaco e, quanto maior a exposição, maior o dano. A mortalidade por DPOC entre homens e mulheres cresceu dramaticamente desde 1964. O risco relativo (RR) para DPOC em mulheres fumantes alcançou 22.4 se comparado a mulheres não fumantes, níveis similares ao risco dos homens fumantes³⁶. Entretanto, outro estudo evidenciou que mulheres fumantes são mais susceptíveis a desenvolver DPOC comparadas aos homens⁴⁷. Fumantes têm 15 vezes mais chances de morrer por câncer de pulmão se comparados aos não fumantes⁴⁸. As evidências são suficientes para inferir a relação causal entre tabagismo ativo e exacerbação da asma em adultos³⁶. O tabagismo também é responsável pelo aumento do risco de contrair outras patologias, como a tuberculose pulmonar, que é três vezes mais frequente em fumantes do que em não fumantes⁴⁹. Estima-se que 40 milhões de fumantes com tuberculose venham a morrer entre 2010 e 2050¹.

Aproximadamente 600 mil pessoas morrem anualmente em consequência do fumo passivo, e 75% dessas mortes estão entre mulheres e crianças¹.

O tabagismo passivo é a principal causa mundial de câncer de pulmão, com RR médio de 15 a 30 vezes maior. A poluição ambiental da fumaça do tabaco é fator desencadeante para câncer de cavidade oral, nasofaringe, orofaringe, hipofaringe, cavidade nasal, seios paranasais, laringe, esôfago, estômago, pâncreas, fígado, rim, ureter, bexiga, colo de útero e leucemia mieloide³¹.

⁴¹ PAN AMERICAN HEALTH ORGANIZATION. **Health in the Americas**: volume 2. 2002 edition. Washington, D.C, 2002.

⁴² CORREA, P. C. R. P.; BARRETO, S. M.; PASSOS, V. M. A. Smoking-attributable mortality and years of potential life lost in 16 Brazilian capitals, 2003: a prevalence-based study. **BMC Public Health**, v. 9, p. 206, 2009.

⁴³ U.S. DEPARTMENT OF HEALTH AND HUMAN SERVICES. **The health consequences of smoking**: a report of the surgeon general. Atlanta, GA, 2004.

⁴⁴ RIVERS, J. T. et al. Reinfarction after thrombolytic therapy for acute myocardial infarction followed by conservative management: incidence and effect of smoking. **Journal of the American College of Cardiology**, v. 16, n. 2, p. 340-348, 1990.

⁴⁵ PANDAY, S. et al. Nicotine dependence and withdrawal symptoms among occasional smokers. **J Adolesc Health Off Publ Soc Adolesc Med**, v. 40, n. 2, p. 144-150, 2007.

⁴⁶ EZZATI, M. et al. Role of Smoking in Global and Regional Cardiovascular Mortality. **Circulation**, v. 112, n. 4, p. 489-497, 2005.

⁴⁷ TONNESEN, P. et al. ERS Task Force: smoking cessation in patients with respiratory diseases: a high priority, integral component of therapy. **Eur. Respir. J.**, v. 29, p. 390-417, 2007.

⁴⁸ JEMAL, A. et al. Global Patterns of Cancer Incidence and Mortality Rates and Trends, **Cancer Epidemiology Biomarkers & Prevention**, v. 19, n. 8, p. 1893-1907, 2010.

⁴⁹ LIN, H. H.; EZZATI, M.; MURRAY, M. Tobacco smoke, indoor air pollution and tuberculosis: a systematic review and meta-analysis. **PLoS Med**, v. 4, n. 1, 2007.

O código genético das células do ácido desoxirribonucleico (DNA) é afetado pelas substâncias cancerígenas presentes na fumaça e no tabaco, que levam ao desenvolvimento de vários cânceres. Sendo assim, o tabagismo está diretamente relacionado à oncogênese, com a progressão tumoral, com a metástase para outros sítios, além de interferir negativamente no controle e no tratamento, em especial com a quimioterapia³¹. As diferenças genéticas na velocidade de metabolização das aminas aromáticas da fumaça do cigarro e a capacidade de reparação das lesões no DNA parecem contribuir para o risco aumentado de câncer de mama nas tabagistas⁵⁰. O tabagismo foi reconhecido pelo US Surgeon General como fator de risco para câncer de mama³⁶.

Fumar aumenta a incidência de complicação intra e pós-operatória, de doença do refluxo gastroesofágico, de úlcera péptica, de osteoporose e de catarata⁴⁴.

As fumantes têm risco aumentado de abortamento (1,84) e de parto prematuro, além do risco de o bebê ter baixo peso ao nascer, síndrome da morte súbita infantil (2,3 vezes) e outras doenças respiratórias do recém-nascido (1,4 vezes)⁵¹.

As evidências científicas comprovam que qualquer forma de uso ou exposição à fumaça do tabaco é perigosa e prejudicial à saúde, e que as complicações dessa doença crônica, a dependência química de nicotina, variam de intensidade de acordo com a quantidade e o tempo de uso do tabaco.

⁵⁰ TERRY, P. D.; GOODMAN, M. Is the association between cigarette smoking and breast cancer modified by genotype? A review of epidemiologic studies and meta-analysis. *Cancer Epidemiology, Biomarkers & Prevention*, v. 15, n. 4, p. 602-611, 2006.

⁵¹ REICHERT, V. C. et al. Women and tobacco dependence. *The Medical Clinics of North America*, v. 88, n. 6, p. 1467-1481, 2004.

5. CUSTO DO TABAGISMO

O consumo de tabaco tem consequências econômicas graves tanto em relação aos custos indiretos, quanto aos custos diretos que ele causa.

Entende-se por custos indiretos os relacionados às perdas na produtividade no trabalho, que podem ser medidas por meio de: aposentadorias e pensões precoces e perda de renda; pontas de cigarro que poluem o meio ambiente; incêndios; dano ambiental causado pelas práticas agrícolas destrutivas; além do sofrimento intangível das vítimas e suas famílias. Os custos diretos relacionam-se aos gastos com a assistência médica para o tratamento das doenças tabaco-relacionadas, dos setores tanto público quanto privado, sendo apenas uma parte do custo total do tabagismo para a sociedade. O ônus da morte, da doença e da incapacidade causada pelo uso de produtos do tabaco mais do que supera qualquer benefício econômico de sua fabricação e venda¹.

Estudo japonês revelou que pacientes tabagistas utilizam mais os serviços de saúde quando comparados aos não fumantes⁵².

O Banco Mundial estimou que os custos atribuíveis às doenças tabaco-relacionadas cheguem a 200 bilhões de dólares por ano, sendo metade desse valor nos países em desenvolvimento⁵³.

Estudo americano concluiu que o valor monetário causado pelos danos à saúde decorrentes do consumo de um único maço de cigarro é de 35 dólares para um fumante americano. O percentual total de despesas com o tratamento das doenças tabaco-relacionadas no período entre 2003 e 2008, no Egito e no México, foi de 11,3% e 10,5%, respectivamente¹.

No período entre 2000 e 2008, na China, o alto consumo de cigarros quadruplicou os custos atribuídos ao uso do tabaco, que passou de 7,2 bilhões de dólares para 28,9 bilhões¹.

Estudo conduzido em 2005, no Brasil, sobre os custos diretos de internação por neoplasias, cardiopatias e doenças respiratórias relacionadas ao tabagismo evidenciou que foram gastos 339 milhões de reais, que representam 27,6% dos custos totais dos procedimentos analisados para essas doenças, e, em relação aos gastos com internação e quimioterapia, o percentual foi de 7,7% dos custos totais. Os procedimentos de alta complexidade necessários ao tratamento das neoplasias, como a quimioterapia, consumiram quase o dobro dos custos totais com internações para tratar as principais doenças tabaco-relacionadas. As autoras justificam que esses valores estão subestimados, em razão de diversos fatores, como os baixos valores repassados pelo SUS, que não correspondem à realidade, já que alguns procedimentos não foram mensurados em função da falta de informação no sistema do SUS, foram incluídos apenas três grupos de doenças tabaco-relacionadas e não foram considerados os custos indiretos⁵⁴.

Outro estudo nacional, entre 2000 e 2006, sobre os custos médios do tratamento de três tipos de cânceres de alta incidência em tabagistas – pulmão, laringe e esôfago –, em um hospital

⁵² IZUMI, Y. et al. Impact of smoking habit on medical care use and its costs: a prospective observation of National Health Insurance beneficiaries in Japan. *International Journal of Epidemiology*, v. 30, n. 3, p. 616-621, 2001.

⁵³ THE WORLD BANK. Curbing the epidemic: governments and the economics of tobacco control. *Tobacco Control*, v. 8, n. 2, p. 196-201, 1999.

⁵⁴ PINTO, M.; UGÁ, M. A. D. The cost of tobacco-related diseases for Brazil's Unified National Health System. *Cadernos de Saúde Pública*, v. 26, n. 6, p. 1234-1345, 2010.

de referência em oncologia, observou que os gastos foram de 28.901 reais, 37.529 reais e 33.164 reais, respectivamente⁵⁵.

Estudo conduzido em 2011 concluiu que o custo do tabagismo para o tratamento de algumas doenças (angina instável, doenças cardíacas isquêmicas, outras doenças cardíacas, DPOC, pneumonia e influenza, acidente vascular cerebral, e cânceres de pulmão, boca e faringe, esôfago, estômago, pâncreas, rins e pélvis renal, laringe, bexiga e colo do útero, além de leucemia mieloide), no SUS, foi de 23,37 bilhões de reais, o que equivale a 0,5% do Produto Interno Bruto (PIB), representando quatro vezes o montante de impostos federais arrecadados do setor tabaco naquele ano. Os autores ressaltam que esses valores, apesar de impactantes, estão subestimados, pois, na pesquisa, não foram incluídos os custos com a perda de produtividade, o absenteísmo e os gastos particulares das famílias⁵⁶.

A exposição à fumaça ambiental do tabaco ou ao tabagismo passivo também tem impacto negativo na saúde, ocasionando principalmente doença isquêmica coronariana, doença vascular cerebral e câncer de pulmão, entre tantas outras doenças. Estudo conduzido em 2008, no Brasil, estimou os gastos anuais diretos (SUS) e indiretos (Instituto Nacional do Seguro Social – INSS) em pacientes acima de 35 anos vítimas dessas três patologias em consequência do tabagismo passivo. Ao SUS, coube um custo médico-hospitalar, em um ano, de 20 milhões de reais para tratar 2.655 tabagistas passivos, enquanto que o INSS arcou, em um ano, com o prejuízo de 18,3 milhões de reais no pagamento de benefícios ou pensões em decorrência das mortes dos fumantes passivos pelas doenças estudadas. O custou total aos cofres públicos decorrentes da exposição à fumaça do tabaco foi de 37 milhões de reais em um ano⁵⁷.

Esses custos podem ser evitados com a ampliação da oferta de tratamento para a cessação do tabagismo e a promoção de ambientes fechados 100% livres da poluição tabágica ambiental.

⁵⁵ PINTO, M.; UGÁ, M. A. D. Cost of treating patients with smoking history in a specialized cancer hospital. **Revista de Saúde Pública**, v. 45, n. 3, p. 575-582, 2011.

⁵⁶ PINTO, M. T.; PICHON-RIVIERE, A.; BARDACH, A. Estimativa da carga do tabagismo no Brasil: mortalidade, morbidade e custos. **Cadernos de Saúde Pública**, v. 31, n. 6, p. 1283-1297, 2015.

⁵⁷ ARAÚJO, A. J. **Impacto do custo de doenças relacionadas ao tabagismo passivo no Brasil**. Rio de Janeiro: Inca, 2008.

6. CIGARROS ELETRÔNICOS

Descrição e composição do produto

O primeiro DEF foi desenvolvido e patenteado por Herbert A. Gilbert, em Beaver Falls, Pensilvânia, em 1963. Denominado *smokeless non-tobacco cigarette*, pode ser encontrado no registro de patentes dos Estados Unidos sob o número US3200819A⁵⁸. Nunca chegou a ser comercializado, em razão da falta de tecnologia disponível àquela época⁵⁹. O chinês Hon Lik, fundador e diretor executivo da Dragonite International Ltd, desenvolveu, em 2003, um novo modelo de cigarro eletrônico. Dez anos depois, a patente desse novo produto foi vendida para a Imperial Tobacco Group por 75 milhões de dólares⁶⁰. Popularmente, também é conhecido como *Electronic Nicotine Delivery Systems (Ends)*, *e-cigarretes*, *e-ciggy*, *ecigar*. É um tipo de produto destinado a entregar a nicotina, provinda da folha do tabaco, na forma de aerossol, sendo alguns comercializados também sem nicotina⁶¹. Segundo alguns autores, a nicotina dos DEF passa por um processo de remoção de impurezas e de outras substâncias químicas presentes nas folhas de tabaco, o que significa teoricamente uma forma mais limpa de nicotina^{62,63}, entretanto, na prática, a maioria dos produtos disponíveis atualmente no mercado não possuem um padrão de controle.

Seus usuários não se consideram fumantes e intitulam-se vaporizadores (*vapers*). Ao serem aquecidos, os DEF liberam o vapor líquido, parecido com a fumaça do cigarro regular, contendo nicotina disponibilizada em uma infinidade de sabores, além de outras substâncias^{61,64}. Hadwiger et al. encontraram pequenas quantidades de aminotadalafila e rimonabanto nos líquidos dos cigarros eletrônicos, substâncias usadas para o tratamento da disfunção erétil e da obesidade, respectivamente⁶⁵.

⁵⁸ GILBERT, H. A. **Smokeless non-tobacco cigarette**. US 3200819, 17 ago. 1965.

⁵⁹ QISMOKE. **Quem inventou o cigarro eletrônico** - info. Disponível em: < <http://cigarroeletroniconobrasil.wordpress.com/2012/07/16/quem-inventou-o-cigarro-eletronico-info-qismoke/>>. Acesso em: 20 out. 2014.

⁶⁰ GUSTAFSSON, K. **Imperial tobacco agrees to acquire dragonite's e-cigarette unit**. New York: Bloomberg Business, 2013. Disponível em: <<http://www.bloomberg.com/news/2013-09-02/imperial-tobacco-agrees-to-acquire-dragonite-s-e-cigarette-unit.html>>. Acesso em: 15 jan. 2016.

⁶¹ GRANA, R.; BENOWITZ, N.; GLANTZ, S. A. **Background Paper on E-cigarettes (Electronic Nicotine Delivery Systems)**. Geneva: World Health Organization Tobacco Free Initiative, 2013.

⁶² FARSALINOS, K. E.; STIMSON, G. V. Is there any legal and scientific basis for classifying electronic cigarettes as medications? **International Journal of Drug Policy**, v. 25, n. 3, p. 340-345, 2014.

⁶³ GRANA, R.; BENOWITZ, N.; GLANTZ, S. A. E-Cigarettes A Scientific Review. **Circulation**, v. 129, n. 19, p. 1972-1986, 2014.

⁶⁴ TOBACCO CONTROL LEGAL CONSORTIUM. **Regulatory options for electronic cigarettes** - fact sheet, Minnesota: [s.n.], 2013.

⁶⁵ HADWIGER, M. E. et al. Identification of amino-tadalafil and rimonabant in electronic cigarette products using high pressure liquid chromatography with diode array and tandem mass spectrometric detection. **Journal of Chromatography**, v. 1217, n. 48, p. 7547-7555, 2010.

Os DEF são aparelhos mecânico-eletrônicos alimentados por bateria de lítio^{61,64}. Seu interior é composto por um espaço para a inserção do cartucho ou refil, onde fica armazenada a nicotina líquida, disponível nas concentrações que variam entre zero e 36 mg/ml ou mais em alguns casos⁶². O atomizador é responsável por aquecer e vaporizar a nicotina. Durante a tragada, o sensor é acionado, esse por sua vez deflagra a ação do microprocessador responsável por ativar tanto a bateria quanto a luz de *led* (caso exista no modelo) (Figura 1).

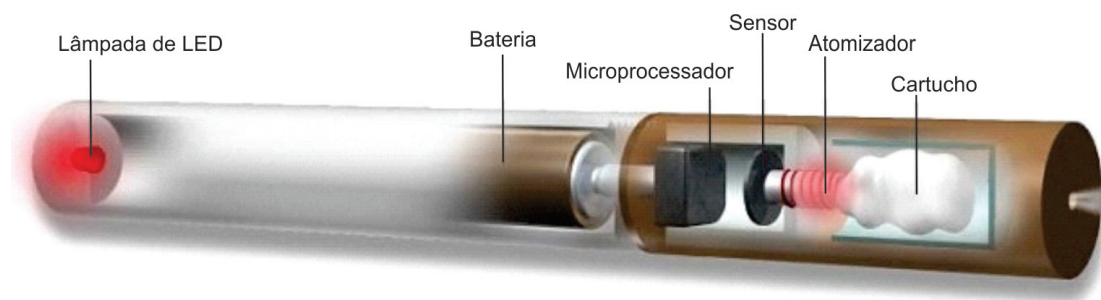


Figura 1 – Interior do DEF

Fonte: Adaptado de Fenner.

Os DEF atualmente estão na terceira geração. A primeira geração é composta por produtos descartáveis não recarregáveis, com formato muito semelhante ao cigarro regular, sendo que uma luz de *led* simula a brasa do cigarro durante a tragada. São comercializados com ou sem nicotina⁶⁶. Disponíveis em cores vibrantes, são também conhecidos como e-hookah ou shisha-pen e, na Holanda, como kindersigaret (cigarros de crianças)⁶⁷. NJoyTM, OneJoyTM, AerTM, DisposableTM e FlavorvapesTM são as marcas de primeira geração disponíveis no mercado. Na segunda geração, encontram-se produtos (BluTM, GreenSmokeTM e EonSmokeTM) com bateria recarregável, nos quais os cartuchos podem ser substituídos por outros pré-cheios de nicotina líquida. Alguns, semelhantes a canetas (*pen-style*), permitem a regulação da duração e do número de tragadas (Vapor KingTM, StormTM, TotallyTM, WickedTM e TornadoTM). A última geração de DEF não se assemelha ao cigarro regular e também é conhecida por *tank* (VolcanoTM e LavatueTM), por conter um reservatório ou tanque para ser preenchido com nicotina e também com outras drogas, como a maconha líquida. São recarregáveis e facilmente manipuláveis para a emissão de uma maior quantidade de vapor^{66,63,68} (Figura 2).

⁶⁶ FARSALINOS, K. E.; POLOSA, R. Safety evaluation and risk assessment of electronic cigarettes as tobacco cigarette substitutes: a systematic review. *Therapeutic Advances in Drug Safety*, v. 5, n. 2, p. 67-86, 2014.

⁶⁷ HUTZLER, C. et al. Chemical hazards present in liquids and vapors of electronic cigarettes. *Archives of Toxicology*, v. 88, n. 7, p. 1295-1308, 2014.

⁶⁸ GIVENS, A.; CHENG, P. S. **I-Team**: e-cigarettes, used to smoke marijuana, spark new concerns. Disponível em: <<http://www.nbcnewyork.com/investigations/ECigarettes-Drugs-Marijuana-Vapor-Pens-Smoking-I-Team-227269001.html>>. Acesso em: 10 set. 2014.

TIPOS DE DEF

1ª Geração



2ª Geração



3ª Geração



Figura 2 – Gerações de DEF

Fonte: Adaptado de Farsalinos e Polosa⁶⁶.

Ao tragar, os *vapers* absorvem os vapores gerados a partir de soluções conhecidas como *e-liquids* ou *e-juices* que contêm solventes (os chamados *e-liquid base*), além de várias concentrações de nicotina, água, aromatizantes e inúmeros outros aditivos. Os solventes mais populares usados em *e-liquids* são a glicerina (geralmente de origem vegetal) e o propilenoglicol. O glicerol pode estar presente ou não nos DEF⁶⁹.

Estimou-se teoricamente que a temperatura de vaporização da resistência pode atingir até 350° C⁶⁹. Essa temperatura é suficientemente elevada para induzir reações químicas e mudanças físicas nos compostos dos *e-liquids*, formando outras substâncias potencialmente tóxicas. Tanto os solventes com glicerina quanto os com propilenoglicol demonstraram decompor-se a altas temperaturas, gerando compostos carbonílicos de baixo peso molecular, como o formaldeído, o acetaldeído, a acroleína e a acetona. Essas substâncias foram encontradas em teores até 450 vezes menores que os encontrados em cigarros regulares. Por outro lado, essas mesmas substâncias são classificadas como citotóxicas, carcinogênicas, irritantes, causadoras do enfisema pulmonar e de dermatite^{70,71}.

⁶⁹ KOSMIDER, L. et al. Carbonyl compounds in electronic cigarette vapors—effects of nicotine solvent and battery output voltage. *Nicotine & Tobacco Research*, may 2014.

⁷⁰ PASCHKE, T.; SCHERER, G.; HELLER, W. D. Effects of ingredients on cigarette smoke composition and biological activity: a literature overview. *Beiträge zur Tabakforschung international*, v. 20, n. 3, p. 107-247, 2002.

⁷¹ GONIEWICZ, M. L. et al. Levels of selected carcinogens and toxicants in vapour from electronic cigarettes. *Tobacco Control*, v. 23, n. 2, p. 133-139, 2013.

O propilenoglicol foi aprovado na União Europeia como um aditivo de alimentos, com ação umectante e solvente para cores e sabores⁷². O FDA classificou o propilenoglicol como uma substância considerada inócua apenas para a ingestão oral⁷³. Frequentemente também usado como umectante para cosméticos e produtos médicos de uso tópico, além de anticongelante industrial e agente de degelo para carros, aviões e barcos⁷⁴. As recomendações de segurança para o uso industrial do propilenoglicol alertam que a substância pode formar gás explosivo em contato com o ar, e que o aquecimento ou a queima pode levar à formação de gases tóxicos. Em caso de vazamento acidental, recomenda-se ampla ventilação e que se evite a inalação⁷⁵. Estudos observaram que inalar propilenoglicol afeta as vias respiratórias. Pequena exposição em ambiente fechado (309 mg/m³ por minuto) causa irritação nos olhos, garganta e vias aéreas⁷⁶. Exposição prolongada, em ambiente fechado, pode aumentar o risco de desenvolvimento de asma⁷⁷. O propilenoglicol é usado em teatro para a produção de nevoeiros e como umectante nos *e-liquid* dos DEF. Essa substância, por ser irritante do trato respiratório, desencadeia tosse e obstrução das vias respiratórias em não asmáticos, e, quando da sua inalação de forma repetida em ambientes industriais, pode afetar o baço e o SNC, desencadeando alterações no comportamento^{73,76,78,79}. Por outro lado, não existe, até a presente data, estudos em humanos em relação aos danos provocados pela inalação em longo prazo desse produto químico⁸⁰. O German Cancer Research Center presumiu que o uso de cigarro eletrônico, que envolve a inalação várias vezes ao dia de vapor de propilenoglicol, pode causar irritação respiratória. Tal fato impacta, em particular, os indivíduos com obstrução das vias aéreas e os fumantes que trocaram o cigarro regular pelo DEF ou fazem uso duplo. Cabe ressaltar que os fumantes geralmente têm um comprometimento das vias áreas⁷³. Alguns fabricantes advertem:

Usar o produto com o máximo cuidado se você está sofrendo de uma doença pulmonar (por exemplo, asma, bronquite, DPOC, pneumonia). Se seus pulmões estão prejudicados, o vapor liberado pode causar crises de asma, falta de ar e crises de tosse. Não use o produto se você tiver algum destes sintomas!⁸¹

⁷² COMMISSION DIRECTIVE 2000/63/EC of 5 October 2000 amending Directive 96/77/EC laying down specific purity criteria on food additives other than colours and sweeteners. **Official Journal of the European Communities**, L 277/271-L 277/261..

⁷³ GERMAN CANCER RESEARCH CENTER. **Electronic Cigarettes: an overview**. Heidelberg: Cancer Research Center, 2013.

⁷⁴ U.S. DEPARTMENT OF HEALTH AND HUMAN SERVICES. **Toxicological profile for propylene glycol**. Atlanta: Agency for Toxic Substances and Disease Registry, 1997.

⁷⁵ BUNDESINSTITUT FÜR RISIKOBEWERTUNG. **Liquids von E-Zigaretten können die Gesundheit beeinträchtigen**. Advisory opinion No. 016/2012, 24 February 2012.

⁷⁶ WIESLANDER, G.; NORBACK, D.; LINDGREN, T. Experimental exposure to propylene glycol mist in aviation emergency training: acute ocular and respiratory effects. **Occupational and Environmental Medicine**, v. 58, n. 10, p. 649–655, 2001.

⁷⁷ CHOI, H. et al. Common Household Chemicals and the Allergy Risks in Pre-School Age Children, **PLoS ONE**, v. 5, n. 10, 2010.

⁷⁸ SCIENCELAB.COM. **Material data safety sheet: propylene glycol**. Houston: Sciencelab.com, Inc, 2013.

⁷⁹ DOW CHEMICAL CO. **Product Safety Assessment (PSA): propylene glycol**. Disponível em: <<http://www.dow.com/productsafety/finder/prog.htm>>. Acesso em: 27 ago. 2014.

⁸⁰ COBB, N. K.; ABRAMS, D. B. E-Cigarette or Drug-Delivery Device? Regulating Novel Nicotine Products. **New England Journal of Medicine**, v. 365, n. 3, p. 193-195, 2011.

⁸¹ RED KIWI. **Die eZigarette ist eine echte Alternative zur Tabakzigarette**. Disponível em: <[http://www.red-kiwi.de/e-zigarette-allgemeine-informationen/.](http://www.red-kiwi.de/e-zigarette-allgemeine-informationen/)>. Acesso em: 26 out. 2015.

O propilenoglicol, quando aquecido e vaporizado, pode formar o óxido de propileno, uma substância com ação possivelmente carcinogênica, segundo a Iarc^{82,83} (Quadro 5).

Apesar da liberação do glicerol ou da glicerina para uso em alimentos e cosméticos, isso não significa que seja seguro para inalação humana⁷³. Essas preocupações não são infundadas, pois há um relato de caso de pneumonia lipóide causada pelo óleo à base de glicerina do vapor do DEF. A relação parece clara, pois os sintomas desapareceram quando a paciente parou com o uso do cigarro eletrônico⁸⁴.

Até a presente data, não há estudos sobre os efeitos do seu aquecimento, nem dos potenciais riscos da inalação crônica, muito menos dos outros compostos existentes no vapor líquido dos cigarros eletrônicos⁷³.

Estudo alemão analisou 28 amostras de cartuchos de DEF, das quais dez declaravam não conter nicotina. Os resultados revelaram que todas continham glicerol e propilenoglicol, sendo que 13 amostras continham também o etilenoglicol. Um dos cartuchos analisados continha 76% dessa substância, talvez usada como substituto do glicerol e do propilenoglicol. O estudo observou também que quatro entre cinco produtos do mesmo fabricante continham mais de 70% de etilenoglicol na sua composição, e que sete produtos, de três diferentes fabricantes, continham de 1% a 6% de etilenoglicol, sendo um com mais de 30% dessa substância⁶⁷.

O etilenoglicol é um irritante da pele e dos olhos, não autorizado para uso como umectante em produtos derivados do tabaco. É usado como anticongelante em líquidos para refrigeração, detergentes, tintas, vernizes, produtos farmacêuticos, adesivos e cosméticos. A irritação nasal e da garganta são alguns dos efeitos adversos imediatos após a inalação, além de náuseas, vômitos, fraqueza e dor abdominal. A alta exposição ao etilenoglicol pode desencadear cefaleia, tonturas, fala arrastada, convulsão, perda da coordenação motora e até coma. Os efeitos adversos crônicos podem surgir após a exposição e prolongar-se, em alguns casos, por meses e até anos. Possui ação teratogênica em animais, não sendo recomendado para humanos por potencial dano ao feto. A alta ou sucessiva exposição pode causar danos aos rins e ao cérebro. É proibido o uso de isqueiros e de fósforos nos locais de manuseio ou estoque desse produto químico, pelo alto risco de incêndio e de explosão⁸⁵.

Em relação ao glicerol, sua água é eliminada por ocasião do seu aquecimento, e, em baixas temperaturas, resulta na formação da acroleína. Em altas temperaturas, o glicerol dá origem ao acetaldeído⁸⁶.

Há pouca informação sobre como a exposição à acroleína afeta a saúde das pessoas. A acroleína é um forte irritante dérmico, sendo o olho o principal alvo. Voluntários agudamente expostos a níveis crescentes dessa substância (de 10 a 60 minutos) relataram leve irritação nos

⁸² LAINO, T. et al. Mechanisms of Propylene Glycol and Triacetin Pyrolysis. *The Journal of Physical Chemistry*, v. 116, n. 18, p. 4602-4609, 2012.

⁸³ INTERNATIONAL AGENCY FOR RESEARCH ON CANCER. *Agents classified by the IARC Monographs*, Volumes 1-114. Geneva, 2012.

⁸⁴ MCCAULEY, L.; MARKIN, C.; HOSMER, D. An unexpected consequence of electronic cigarette use. *Chest*, v. 141, n. 4, p. 1110-1113, 2012.

⁸⁵ NEW JERSEY DEPARTMENT OF HEALTH. *Right to know hazardous substance fact sheet: ethylene glycol*. New Jersey: Trenton: Right to Know Program, 2012.

⁸⁶ ANTAL JR., M. J. et al. Pyrolytic sources of hydrocarbons from biomass. *Journal of Analytical and Applied Pyrolysis*, v. 8, p. 291-303, 1985.

olhos com lacrimejamento, queimação nasal e da garganta, bem como a redução da frequência respiratória. Esses efeitos desaparecem depois de cessada a exposição. Entretanto, respirar grandes quantidades de acroleína causa danos ao epitélio pulmonar e pode levar à morte. Efeitos crônicos, não cancerígenos, da absorção por via inalatória em humanos da acroleína foram observados, sendo semelhantes aos agudos acrescidos da congestão pulmonar. A exposição a essa substância desencadeou metaplasia escamosa e infiltração neutrofílica no epitélio nasal em ratos. Estudo recente demonstrou que a acroleína contribui para a doença cardiovascular⁸⁷. Até a presente data, não há estudos suficientes que permitam avaliar o potencial carcinogênico da exposição oral ou inalatória à acroleína em humano⁸³. Atualmente não há informação disponível sobre os efeitos reprodutivos da inalação da acroleína em seres humanos⁸⁸ (Quadro 5).

O acetaldeído está classificado, desde 1999, pela Iarc, no grupo 2B, ou seja, possivelmente cancerígeno para humanos⁸³. Animais expostos cronicamente a esse agente químico desenvolveram cânceres de laringe e nasal. A curta exposição ocasiona dor de cabeça, tontura, vertigem, síncope, tosse, irritação nasal, da garganta e dos pulmões, além de dispneia severa e edema de pulmão⁸⁹ (Quadro 5).

A Iarc classifica o formaldeído como carcinogênico para humanos (grupo 1), portanto não há níveis seguros de exposição a essa substância⁸³. Efeitos agudos podem ocorrer imediatamente após o contato, causando irritação severa e queimação da pele e dos olhos, além de irritação nasal, da boca e da garganta. A inalação dessa substância pode desencadear irritação pulmonar manifesta por tosse e/ou dispneia. O edema agudo de pulmão, uma emergência médica, pode acontecer em caso de alta exposição ao formaldeído⁹⁰.

A acetona é um irritante da mucosa com capacidade de induzir danos ao neuroepitélio olfatório de ratos após inalação⁹¹. Há a hipótese de que a exposição aos compostos carbonílicos pode causar irritação na boca e na garganta, sendo um dos efeitos colaterais mais comumente relatados entre os usuários de cigarros eletrônicos⁹².

⁸⁷ PARK, Y. S.; TANIGUCHI, N. Acrolein induces inflammatory response underlying endothelial dysfunction: a risk factor for atherosclerosis. *Annals of the New York Academy of Sciences*, v. 1126, p. 185-189, 2008.

⁸⁸ AGENCY FOR TOXIC SUBSTANCES AND DISEASE REGISTRY. *Toxicological Profile for Acrolein (Update)*. Atlanta: Department of Health and Human Services, Public Health Service, 2011.

⁸⁹ NEW JERSEY DEPARTMENT OF HEALTH. **Right to know hazardous substance fact sheet: acetaldehyde**. New Jersey: Trenton: Right to Know Program, 2010.

⁹⁰ NEW JERSEY DEPARTMENT OF HEALTH. **Right to know hazardous substance fact sheet: formaldehyde**, New Jersey: Trenton: Right to Know Program, 2010.

⁹¹ BURON, G. et al. Inhalation exposure to acetone induces selective damage on olfactory neuroepithelium in mice. *Neurotoxicology*, v. 30, n. 1, p. 114-120, 2009.

⁹² BULLEN, C. et al. Effect of an electronic nicotine delivery device (e cigarette) on desire to smoke and withdrawal, user preferences and nicotine delivery: randomised cross-over trial. *Tobacco Control*, v. 19, n. 2, p. 98-103, 2010.

Quadro 5 - Classificação dos agentes carcinogênicos por grupo e ano (Iarc)⁸³

Agentes	Grupo	Carcinogenicidade para humanos	Ano de classificação
Arsênico	1	Carcinogênica	2012
Benzeno			
N'-nitrosornicotina (NNN)			
4-(N-nitrosomethylamino)-1-(3-pyridyl)-1-butanone (NNK)			
Tabaco não produtor de fumaça, tabagismo e tabagismo passivo			
Formaldeído			
Composto do níquel			2012
Compostos do chumbo	2A	Provavelmente	2006
Acetaldeído	2B	Possivelmente	1999
Compostos inorgânicos do chumbo			1987
Naftalina			2002
Óxido de propileno			1994
Dióxido de titânio			2010
Tolueno	3	Não classificada como carcinogênica	1999
Acroleína	3		1995
Propileno	3		1994
Dióxido de enxofre	3		1992

Uma preocupação particular relaciona-se à maior exposição às substâncias contidas nos DEF, pois a duração média de uma tragada no cigarro eletrônico é significativamente maior quando comparada aos cigarros manufaturados, 4,3 segundos contra 2,4 segundos, respectivamente⁹³.

Estudo observou que as partículas finas e ultrafinas de material particulado (PM, do inglês, *particulate matter*) foram detectadas em alguns cigarros eletrônicos italianos em níveis muito inferiores quando comparados aos cigarros regulares (PM10 = 52 mcg/ml *versus* 922 mcg/ml) e (PM1 = 14 mcg/ml *versus* 80 mcg/ml), respectivamente⁴³. Estima-se que aproximadamente de 20% a 27% das partículas do vapor do cigarro eletrônico, e de 25% a 35% das partículas da fumaça dos cigarros regulares, por serem suficientemente pequenas, alcançam as estruturas mais profundas dos pulmões, caindo na circulação sistêmica⁹⁵. Sendo assim, há fortes evidências de que a exposição, baixa ou por períodos pequenos, às partículas finas e ultrafinas, tanto da corrente primária quanto da corrente secundária da fumaça e do vapor do tabaco, podem contribuir para processos inflamatórios pulmonares e sistêmicos e aumentar o risco de doença cardiovascular e respiratória, levando até mesmo à morte^{96,97}.

⁹³ HUA, M. Y.; YIP, H.; TALBOT, P. Mining data on usage of electronic nicotine delivery systems (ENDS) from YouTube videos. *Tobacco Control*, v. 22, n. 2, p. 103–106, 2013.

⁹⁴ PELLEGRINO, R. M. et al. Electronic cigarettes: an evaluation of exposure to chemicals and fine particulate matter (PM). *Annali Di Igiene: Medicina Preventiva E Di Comunità*, v. 24, n. 4, p. 279–288, 2012.

⁹⁵ ZHANG, Y.; SUMNER, W.; CHEN, D. R. In vitro particle size distributions in electronic and conventional cigarette aerosols suggest comparable deposition patterns. *Nicotine & Tobacco Research: Official Journal of the Society for Research on Nicotine and Tobacco*, v. 15, n. 2, p. 501–508, 2013.

⁹⁶ INSTITUTE OF MEDICINE (Estados Unidos). **Secondhand smoke exposure and cardiovascular effects: making sense of the evidence**. Washington (DC): National Academies Press, 2010.

⁹⁷ MEHTA, S. et al. Ambient particulate air pollution and acute lower respiratory infections: a systematic review and implications for estimating the global burden of disease. *Air Quality, Atmosphere & Health*, v. 6, n. 1, p. 69–83, 2013.

Outra preocupação é quanto à inalação do vapor do cigarro eletrônico com nicotina. Estudo observou níveis elevados de óxido nítrico exalado (um modulador da reação inflamatória pulmonar) entre os usuários de DEF com nicotina, não detectado entre os usuários do dispositivo sem nicotina⁹⁸.

Em 2009, o FDA lançou uma advertência sobre os resultados preliminares da análise laboratorial dos compostos dos cigarros eletrônicos. O estudo evidenciou a presença de produtos químicos tóxicos, como o dietilenoglicol (substância tóxica para humanos) além de agentes cancerígenos⁶⁴.

O FDA também descobriu que os cartuchos comercializados como “sem nicotina”, exceto uma amostra, continham níveis baixos de nicotina. Outro achado dessa pesquisa foi que metade das amostras continham quatro nitrosaminas específicas do tabaco (NNN, NNK, NAB e NAT) sendo as duas primeiras classificadas no grupo 1 da Iarc como cancerígenas para humanos^{64,83}. Outro estudo encontrou, nos refis da Ruyan E-cigarette Company, concentrações máximas de nitrosaminas específicas do tabaco dez vezes maiores do que as divulgadas por essa empresa⁹⁹. O estudo do FDA evidenciou que a maioria das amostras continha impurezas específicas do tabaco (*anabasine*, *myosmine* e *beta-nicotyrine*) suspeitas de serem prejudiciais para humanos⁶⁴.

Goniewicz et al. comparou, em condições controladas, os vapores gerados por 12 marcas de cigarros eletrônicos com o cigarro regular e inalador de TRN. Apesar de a indústria promover o DEF como livre de substâncias tóxicas e nocivas à saúde, por não haver combustão, o estudo encontrou, no vapor, três compostos carbonílicos (formaldeído, acetaldeído e acroleína), sendo os dois primeiros com intervalo de concentrações mais altas do que as encontradas no inalador de TRN⁷¹. No passado, os documentos internos da indústria do tabaco revelaram estudos desenvolvidos pela Philip Morris sobre a manipulação dos níveis de acetaldeído por meio dos aditivos, produzindo assim uma mistura de acetaldeído e nicotina com maior potencial de desenvolver e manter a dependência¹⁰⁰. Os níveis dos compostos potencialmente tóxicos do vapor dos cigarros eletrônicos estudados por Goniewicz et al. são de nove a 450 vezes menos tóxicos se comparados aos cigarros regulares. O tolueno, um composto volátil orgânico classificado como neurotóxico, embora presente em baixas concentrações no vapor do DEF, não foi determinado no inalador de nicotina. Traços de nitrosaminas cancerígenas do tabaco (NNN e NNK) foram encontrados no vapor dos DEF, ao passo que nenhuma dessas substâncias foi encontrada no vapor do inalador de TRN. Níveis de níquel similares aos presentes no inalador de nicotina foram encontrados nos cigarros eletrônicos. O chumbo e o cádmio estavam presentes em concentrações muito mais altas nos DEF quando comparados aos inaladores de nicotina⁷¹ (Tabela 2).

Tanto o chumbo quanto o cádmio estão classificados respectivamente como possivelmente carcinógeno e carcinógeno para humanos pela Iarc, além de serem teratogênicos para humanos⁸³.

⁹⁸ SCHOBER, W. et al. Use of electronic cigarettes (e-cigarettes) impairs indoor air quality and increases FeNO levels of e-cigarette consumers. **International Journal of Hygiene and Environmental Health**, v. 217, n. 6, p. 628-637, 2014.

⁹⁹ KIM, H. J.; SHIN, H. S. Determination of tobacco-specific nitrosamines in replacement liquids of electronic cigarettes by liquid chromatography-tandem mass spectrometry. **Journal of Chromatography**, v. 1291, p. 48-55, 2013.

¹⁰⁰ DENOBLE WD, 31:5-32:15; 1000413881-3964 (US 20100); 1003060443-0503 (US 87091).

Durante a queima de ambas as substâncias, gases tóxicos são produzidos, portanto, não há níveis seguros de exposição, e todo contato deve ser reduzido aos níveis mais baixos possíveis^{101,102}.

O chumbo é usado na produção de locais de armazenamento de baterias, em munição, no revestimento de cabo, em pigmentos, em vidro e cerâmica e na fundição de metais e soldas. A exposição aguda pode causar irritação nos olhos, dores de cabeça, distúrbios do sono e do humor (irritabilidade, alteração da personalidade), redução da memória, dores musculares e nas articulações, perturbações estomacais, redução do apetite, fraqueza e fadiga. A exposição repetida pode desencadear intoxicação por chumbo com gosto metálico na boca, redução do apetite, perda de peso, cólicas, náuseas, vômitos e câimbras. As altas exposições desencadeiam fraqueza, câimbras e dores articulares. No entanto, a exposição alta e repetida causa danos ao SNC, com quadro de fraqueza, seguida de sensações de agulhadas e alfinetadas, além de prejuízo na coordenação motora das pernas e dos braços. O chumbo pode ocasionar também lesões no cérebro e nos rins, além de anemia. O chumbo, segundo o New Jersey Department of Health, é um agente carcinogênico responsável pelo surgimento de cânceres de pulmão, estômago, cérebro e rim em humanos¹⁰¹. Entretanto, a Iarc classifica o chumbo com evidências limitadas para o câncer de estômago⁸³. Por ser teratogênico para animais, pode ter a capacidade de afetar os sistemas reprodutivos masculino e feminino em humanos, além de causar danos ao desenvolvimento do feto e dos testículos. Pode levar anos para que o organismo consiga eliminar o excesso de chumbo. Limites legais de exposição ocupacional estão definidos pela Occupational Safety and Health Administration (Osha), sendo por via aérea permitido 0.05 mg/m³ numa jornada média de 8 horas de trabalho, e os níveis sanguíneos devem ser menores que 0.06 mg/100 g de sangue total, segundo o National Institute for Occupational Safety and Health (Niosh)¹⁰¹.

O cádmio é um subproduto do zinco, usado em solda de prata, na confecção de baterias, no revestimento metálico, em plásticos e pigmentos e como catalisador. A exposição aguda causa irritação na pele e nos olhos, febre dos fumos metálicos, náusea, diarreia, dor abdominal e tosse. Baixas e repetidas exposições podem causar danos aos rins e fígado, anemia e perda do olfato. As altas exposições podem causar edema agudo de pulmão, considerado uma emergência médica. Existem evidências suficientes na relação da exposição crônica com o surgimento de câncer de pulmão⁸³, bem como do dano ao sistema reprodutor masculino (testículo), anemia e descoloração dos dentes, além de afetar o ciclo reprodutor feminino¹⁰². Essas alterações podem surgir algum tempo após a exposição e podem durar meses e até anos. A poeira e o pó de cádmio são inflamáveis e explosivos, podendo inflamar-se espontaneamente no ar ou quando exposto ao calor. Segundo a Osha, o limite de exposição permitido por via área é, em média, de 0,005 mg/m³ por jornada de 8 horas de trabalho, e, segundo a American Conference of Governmental Industrial Hygienists (ACGIH), o limite máximo de exposição é de 0,01 mg/m³ (na partícula total) e de 0,002 mg/m³ (na fração inalada) no turno médio de 8 horas de trabalho. Exposição acima de 9 mg/m³ (pó ou fumaça) é risco para a vida e para a saúde¹⁰².

¹⁰¹ NEW JERSEY DEPARTMENT OF HEALTH. **Right to know hazardous substance fact sheet: lead**. New Jersey: Trenton: Right to Know Program, 2007.

¹⁰² NEW JERSEY DEPARTMENT OF HEALTH. **Right to know hazardous substance fact sheet: cadmium**. New Jersey: Trenton: Right to Know Program, 2007.

Tabela 2 – Comparação dos níveis de toxina no vapor dos cigarros eletrônicos com os do cigarro regular e do inalador de nicotina

Compostos tóxicos	Intervalo de conteúdo no vapor de 12 cigarros eletrônicos/ 15 tragadas	Intervalo de conteúdo na corrente primária (µg) de 1 cigarro regular	Conteúdo do inalador de nicotina/ 15 inalações
Formaldeído, µg	0,2-5,61	1,6-52	0,2
Acetaldeído, µg	0,11-1,36	52-140	0,11
Acroleína, µg	0,07-4,19	2,4-62	ND
0-metilbenzaldeído, µg	0,13-0,71	-----	0,07
Tolueno, µg	ND-0,63	8,3-70	ND
p,m-xileno, µg	ND-0,2	-----	ND
NNN, ng	ND-0,00043	0,0005-0,19	ND
NNK, ng	ND-0,00283	0,012-0,11	ND
Cádmio, ng	ND-0,022	-----	0,003
Níquel, ng	0,011-0,029	-----	0,019
Chumbo	0,003-0,057	-----	0,004

Fonte: Adaptado de Goniewicz et al.⁷¹.

Legenda: ND: não determinado.

Pesquisa evidenciou que algumas marcas de cigarros eletrônicos continham concentrações mais elevadas de formaldeído, um agente cancerígeno do grupo 1 da Iarc, quando comparadas às produzidas pela fumaça de alguns cigarros^{83,103}.

Outro estudo comparou os níveis de exposição diária às nitrosaminas dos cigarros eletrônicos, da goma de nicotina e de algumas marcas de cigarros. Concluiu que as concentrações de nitrosaminas nos cigarros regulares (15 cigarros/dia) foram 1.800 vezes maiores quando comparadas às dos cigarros eletrônicos e da goma de nicotina (24 unidades/dia). Entretanto, a razão dos níveis de concentração de nitrosaminas é ainda menor nas gomas quando comparadas aos cigarros eletrônicos (Tabela 3)⁶⁶. Ressalta-se que essa razão pode ser ainda menor, pois o estudo tomou por base o uso diário de 24 unidades de goma/dia, o que, na prática clínica do tratamento de cessação do fumo, é muito menor, quando a goma é usada apenas para o resgate da fissura, girando em torno de cinco gomas/dia.

¹⁰³ FIORE, M. C.; SCHROEDER, S. A.; BAKER, T. B. Smoke, the chief killer: strategies for targeting combustible tobacco use. *New England Journal of Medicine*, v. 370, n. 4, p. 297-299, 2014.

Tabela 3 - Níveis de nitrosaminas encontrados nos cigarros eletrônicos

Produto	Níveis totais de nitrosaminas (ng)	Exposição diária (ng)	Razão ^d
Cigarro eletrônico (por ml)	13	52 ^a	1
Goma de nicotina (por unidade)	2	48 ^b	0.92
Winston (por cigarro)	3365	50475 ^c	971
Newport (por cigarro)	3885	50775 ^c	976
Marlboro (por cigarro)	6260	93900 ^c	1806
Camel (por cigarro)	5191	77865 ^c	1497

Fonte: Adaptado de Laugesen¹⁰⁴, Cahn e Siegel¹⁰⁵ e Kim e Shin⁹⁹.

^a Baseado na média de uso diário de 4 ml de líquido.

^b Baseado na recomendação máxima de consumo de 24 unidades/dia.

^c Baseado no consumo de 15 cigarros/dia.

^d Diferença (número de vezes) na exposição diária as nitrosaminas entre cigarro eletrônico e todos os outros produtos.

Williams et al.¹⁰⁶ compararam a emissão de metais, metais pesados e partículas de silicato pelo vapor do DEF à do cigarro regular. Descobriram que sódio, ferro, alumínio e níquel estavam presentes em concentrações maiores nos vapores dos cigarros eletrônicos do que nos cigarros regulares. Os elementos cobre, magnésio, chumbo, cromo e manganês foram encontrados nas mesmas concentrações, e o potássio e o zinco em menores concentrações. Todos os elementos encontrados no vapor dos DEF são conhecidos por causar desconforto e doenças respiratórias, enquanto alguns também afetam a reprodução e o desenvolvimento e outros são cancerígenos. Silício, cálcio, alumínio e magnésio foram os elementos encontrados em maior abundância no vapor (Tabela 4).

¹⁰⁴ LAUGESSEN, M. **Ruyan e-cigarette bench-top tests**. Poster 5-11. Dublin: [s.n.], 2009.

¹⁰⁵ CAHN, Z.; SIEGEL, M. Electronic cigarettes as a harm reduction strategy for tobacco control: A step forward or a repeat of past mistakes? **Journal of Public Health Policy**, v. 32, n. 1, p. 16-31, 2011.

¹⁰⁶ WILLIAMS, M. et al. Metal and Silicate Particles Including Nanoparticles Are Present in Electronic Cigarette Cartomizer Fluid and Aerosol, **PLoS ONE**, v. 8, n. 3, p. e57987, 2013.

Tabela 4 - Elementos presentes no vapor dos cigarros eletrônicos e no cigarro regular e efeitos relacionados à saúde

Elemento	Vapor µg/10 tragadas	Fumaça µg/cig (≈10 tragadas)	Efeitos à saúde
Sódio	4,18	1,3 ¹⁰⁷	Inalação pode causar irritação pulmonar, falta de ar, bronquite ¹⁰⁸
Boro	3,83		Inalação por exposição: efeito respiratório agudo e irritação ocular ¹⁰⁹
Silício	2,24		Irritação das vias respiratórias superiores, tosse, falta de respiração, bronquite ¹¹⁰
Cálcio	1,03		Irritação nasal, garganta, tosse e chiado ¹¹¹
Ferro	0,52	0,042 ¹⁰⁷	Irritação das vias respiratórias, febre dos fumos metálicos, siderose, fibrose ¹¹² , câncer de pulmão ⁸³
Alumínio	0,394	0,22 ¹⁰⁷	Redução da função pulmonar, asma e fibrose pulmonar ¹¹³ , câncer de bexiga e do trato urinário ⁸³
Potássio	0,292	70 ¹⁰⁷	Possível origem de grânulos de silicato com sódio, cálcio e magnésio
Enxofre	0,221		Irritação nasal e da garganta, irritação pulmonar, tosse, falta de respiração e bronquite ¹¹⁴
Cobre	0,203	0,19 ¹⁰⁷	Irritação das vias respiratórias, tosse, espirros, dor torácica, coriza e irritação de pulmão pelos pulverizadores de vinhedo ¹¹⁵
Magnésio	0,066	0,070 ¹⁰⁷	Febre dos fumos metálicos, irritação das vias respiratórias, opressão torácica, dificuldade respiratória ¹¹⁶
Zinco	0,058	0,12 - 1,21 ¹⁰⁷ 11,9 ¹¹⁷	Febre dos fumos metálicos, prejuízo na função pulmonar, dor no peito, tosse, dispneia, respiração curta ¹¹⁷
Estanho	0,037		Estanho na forma inorgânica: pneumoconiose (estanoze) e inflamação ¹¹⁸
Chumbo	0,017	0,017 - 0,98 ¹⁰⁷ 0,072 ¹⁰⁷ 0,14 ¹⁰⁷	Possível dano no SNC e nos rins ¹⁰⁷ Carcinógeno, tóxico para os sistemas respiratório e reprodutivo e para o desenvolvimento ¹¹⁹
Bário	0,012		Pneumoconiose benigna ¹²⁰
Zircônio	0,007		Irritação respiratória ¹²¹
Cromo	0,007	0,0004 - 0,069 ¹⁰⁷ 0,0002 - 0,5 ¹²² 0,0006 - 0,0025 ¹²³	Possível irritação das vias respiratórias pela inalação Carcinógeno para pulmão ^{83,124,125} tóxico para os sistemas respiratório e reprodutivo e para o desenvolvimento ¹¹⁹
Estrôncio	0,006		Estável: não há efeitos nocivos em níveis normalmente encontrados em ambiente; pode causar reação anafilática Radioativo: leucemia, substância cancerígena ¹²⁶
Níquel	0,005	0,000073 ¹¹⁷ 0,0014 - 0,003 ¹²³	Bronquite crônica, redução da função pulmonar, inflamação do pulmão, cânceres de pulmão, de cavidade nasal e dos seios paranasais ⁸³ , fibrose pulmonar ¹²⁷ . Tóxico para o sistema reprodutivo ¹¹⁹
Magnésio	0,002	0,003 ¹⁰⁷	Irritação pulmonar, tosse, bronquite, pneumonite, redução da função pulmonar e pneumonia ¹²⁸
Titânio	0,002		Irritação nasal, pulmonar e da garganta, tosse, respiração curta e bronquite ¹²⁹
Lítio	0,008		Irritação nasal, pulmonar e da garganta, tosse, respiração curta e bronquite ¹³⁰

¹⁰⁷ STOHS, S. J.; BAGCHI, M.; BAGCHI. Toxicity of trace elements in tobacco smoke. *Inhal. Toxicol.*, v 9, n. 9, p. 867-890, 1997.

¹⁰⁸ NEW JERSEY DEPARTMENT OF HEALTH. **Right to know hazardous substance fact sheet**: sodium. New Jersey: Trenton: Right to Know Program, 2010.

¹⁰⁹ AGENCY FOR TOXIC SUBSTANCES & DISEASE REGISTRY. **Toxicological Profile**: Boron. Atlanta, GA, 2010.

¹¹⁰ AGENCY FOR TOXIC SUBSTANCES & DISEASE REGISTRY. **Toxicological profile**: synthetic vitreous fibers. Atlanta, GA, 2004.

Estudo recente avaliou a citotoxicidade e genotoxicidade da exposição ao vapor de duas marcas populares de cigarro eletrônico, em curto e longo prazos, respectivamente 48 horas e oito semanas. Concluiu que as células epiteliais normais de glândulas, órgãos, e cavidades de todo o corpo, incluindo a boca e os pulmões, que foram expostas ao extrato do vapor, apresentaram vários tipos de danos, entre eles o aumento da ruptura das cadeias de DNA que compromete o processo de reparação celular sendo, portanto um risco para o surgimento do câncer. As células afetadas pelo vapor também foram mais propensas a apresentar apoptose e necrose levando a morte celular, independentemente da presença ou não de nicotina no cigarro eletrônico. Os autores acreditam que deve haver outros componentes nos cigarros eletrônicos responsáveis pelos danos celulares¹³¹.

Pela primeira vez, um estudo demonstrou a presença de radicais livres em toda a amostra analisada de vapor dos cigarros eletrônicos, dos cartuchos de nicotina líquida (contendo propilenoglicol ou glicerol) e no “sopro seco” (quando o cartucho líquido está vazio). Na fumaça do cigarro tradicional os radicais livres estão associados com câncer, doença cardíaca e doença pulmonar obstrutiva crônica. Apesar da exposição aos radicais livres dos cigarros eletrônicos ser

¹¹¹ NEW JERSEY DEPARTMENT OF HEALTH. **Right to know hazardous substance fact sheet: calcium.** New Jersey: Right to Know Program, 2010.

¹¹² NEW JERSEY DEPARTMENT OF HEALTH. **Hazardous substance fact sheet: iron.** New Jersey: Right to Know Program, 2007.

¹¹³ AGENCY FOR TOXIC SUBSTANCES & DISEASE REGISTRY. **Toxicological Profile: Aluminum.** Atlanta, GA, 2008.

¹¹⁴ NEW JERSEY DEPARTMENT OF HEALTH. **Right to know hazardous substance fact sheet: sulfur.** New Jersey: Trenton: Right to Know Program, 2011.

¹¹⁵ AGENCY FOR TOXIC SUBSTANCES & DISEASE REGISTRY. **Toxicological Profile: Copper.** Atlanta, GA, 2004.

¹¹⁶ NEW JERSEY DEPARTMENT OF HEALTH. **Right to know hazardous substance fact sheet: magnesium.** New Jersey: Right to Know Program, 2008.

¹¹⁷ CHIBA, M.; MASIRONI, R. Toxic and trace elements in tobacco and tobacco smoke. **Bulletin of the World Health Organization**, v. 70, n. 2, p. 269-275, 1992.

¹¹⁸ AGENCY FOR TOXIC SUBSTANCES & DISEASE REGISTRY. **Toxicological profile for tin and tin compounds.** Atlanta, GA, 2005.

¹¹⁹ U.S FOOD AND DRUG ADMINISTRATION. **Harmful and potentially harmful constituents in tobacco products and tobacco smoke: established list.** Silver Spring, 2012.

¹²⁰ AGENCY FOR TOXIC SUBSTANCES & DISEASE REGISTRY. **Toxicological profile for barium and barium compounds.** Atlanta, GA, 2007.

¹²¹ NEW JERSEY DEPARTMENT OF HEALTH. **Right to know hazardous substance fact sheet: zirconium.** New Jersey: Right to Know Program, 2008.

¹²² BERNHARD, D.; ROSSMANN, A.; WICK, G. Metals in cigarette smoke. **IUBMB Life**, v. 57, n. 12, p. 805-809, 2005.

¹²³ SMITH, C. J.; LIVINGSTON, S. D.; DOOLITTLE, D. J. An international literature survey of “IARC group I carcinogens” reported in mainstream cigarette smoke. **Food and Chemical Toxicology**, v. 35, n. 10-11, p. 1107-1130, 1997.

¹²⁴ AGENCY FOR TOXIC SUBSTANCES & DISEASE REGISTRY. **Toxicological Profile: Chromium.** Atlanta, GA, 2008.

¹²⁵ NEW JERSEY DEPARTMENT OF HEALTH. **Right to know hazardous substance fact sheet: chromium.** New Jersey: Trenton: Right to Know Program, 2009.

¹²⁶ AGENCY FOR TOXIC SUBSTANCES & DISEASE REGISTRY. **Toxicological profile for strontium.** Atlanta, GA, 2004.

¹²⁷ AGENCY FOR TOXIC SUBSTANCES & DISEASE REGISTRY. **Toxicological profile for nickel.** Atlanta, GA, 2005.

¹²⁸ AGENCY FOR TOXIC SUBSTANCES & DISEASE REGISTRY. **Toxicological Profile: Manganese.** Atlanta, GA, 2008.

¹²⁹ NEW JERSEY DEPARTMENT OF HEALTH. **Right to know hazardous substance fact sheet: titanium.** New Jersey: Right to Know Program, 2010.

¹³⁰ NEW JERSEY DEPARTMENT OF HEALTH. **Right to know hazardous substance fact sheet: lithium.** New Jersey: Right to Know Program, 2010.

¹³¹ YU, V. et al. Electronic cigarettes induce DNA strand breaks and cell death independently of nicotine in cell lines. **Oral Oncology**, v. 52, p. 58-65, 2016.

menor do que a observada no cigarro tradicional, elas estão presentes em concentrações até 10 vezes maiores do que as encontradas na poluição do ar¹³².

Testes com 41 cartuchos de nicotina líquida foram conduzidos com o objetivo de analisar a citotoxicidade em células-tronco embrionárias humanas, em células-tronco neurais de camundongos e em fibroblastos pulmonares de humanos. Observou-se que a nicotina não é citotóxica, que alguns produtos não eram citotóxicos para os fibroblastos pulmonares, mas eram para ambos os tipos de células-tronco, e que a citotoxicidade estava relacionada à concentração e ao número de aromatizantes presentes nos cartuchos. Esses achados suscitam preocupações em relação às grávidas usuárias de DEF e/ou expostas à corrente secundária do vapor dos cigarros eletrônicos¹³³.

O FDA testou três cartuchos diferentes, porém com a mesma rotulagem, e observou que a emissão dos níveis de nicotina durante as tragadas sofreu uma variação importante (de 26,8 mcg a 43,2 de nicotina/100 ml puff)¹³⁴.

A comparação dos cigarros regulares com os DEF de primeira e última geração, por meio da análise dos níveis plasmáticos de nicotina, revelou uma diferença na absorção dessa substância. Os níveis plasmáticos de nicotina, após fumar um cigarro regular, só se assemelham aos valores encontrados aos 35 minutos (18,52 ng/ml) depois de usar o DEF de nova geração. Por outro lado, os níveis plasmáticos de nicotina estavam 73% mais elevados nos cigarros regulares em comparação com os níveis encontrados entre os vaporizadores do DEF de primeira geração que usaram o produto *ad lib* por 35 minutos (10,88 ng/ml). Os cigarros eletrônicos de nova geração disponibilizam mais carga para o atomizador, sendo, portanto, mais eficazes na liberação de nicotina quando comparados aos DEF de primeira geração, e menos eficazes do que os cigarros regulares¹³⁵ (Figura 3). Para se aproximar da quantidade de nicotina liberada pelo cigarro regular, os usuários dos DEF necessitariam de 50 mg/ml de nicotina líquida⁶⁶.

¹³² GOEL, R. et al. Highly reactive free radicals in electronic cigarette aerosols. **Chemical Research in Toxicology**, v. 28, n. 9, p. 1675–1677, 2015.

¹³³ BAHL, V. et al. Comparison of electronic cigarette refill fluid cytotoxicity using embryonic and adult models. **Reproductive Toxicology**, v. 34, n. 4, p. 529–537, 2012.

¹³⁴ U.S. FOOD AND DRUG ADMINISTRATION. **Public Health Focus: Summary of Results: Laboratory Analysis of Electronic Cigarettes Conducted By FDA.** Disponível em: <<http://www.fda.gov/newsevents/publichealthfocus/ucm173146.htm>>. Acesso em: 19 ago. 2014.

¹³⁵ FARSALINOS, K. E. et al. Nicotine absorption from electronic cigarette use: comparison between first and new-generation devices. **Scientific Reports**, v. 4, 2014.

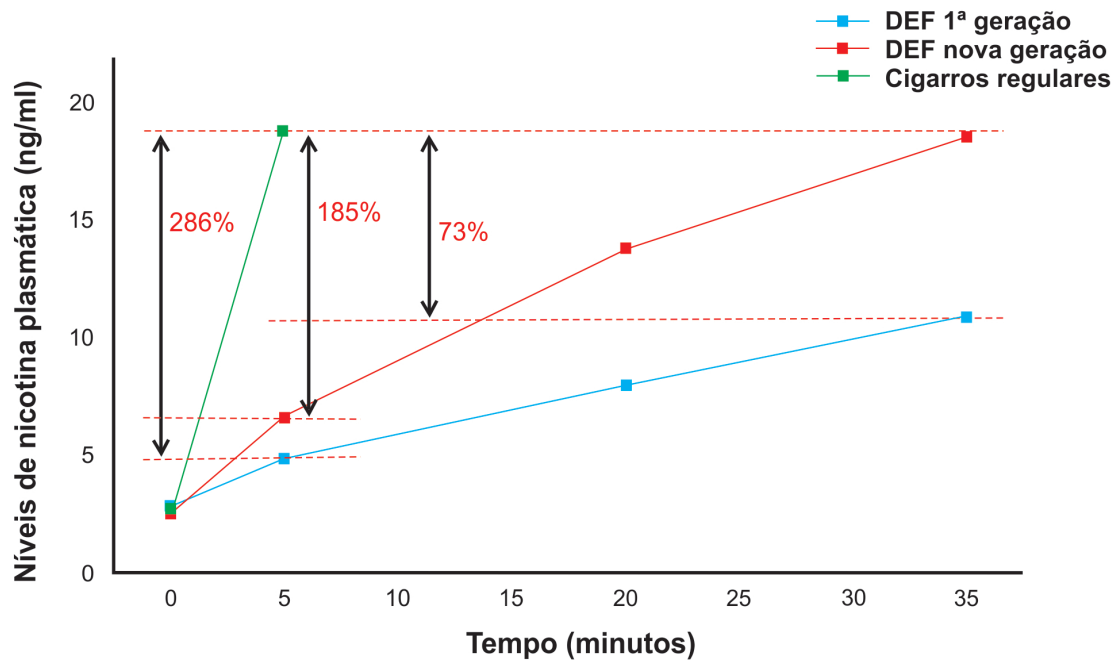


Figura 3 - Comparação entre cigarro regular e DEF com os níveis plasmáticos de nicotina

Fonte: Adaptado de Farsalinos et al¹³⁵.

Outro estudo observou que 300 tragadas no DEF com cartuchos contendo altas concentrações de nicotina liberaram 0,5 mg e 15,4 mg de nicotina, enquanto os cartuchos rotulados como baixa ou média concentração de nicotina liberaram 0,5 mg e 3,1 mg da substância. Os DEF avaliados vaporizaram de 21% a 85% da quantidade relativa de nicotina presente no refil. Os usuários de DEF podem compensar a pouca liberação de nicotina com tragadas mais longas e mais profundas¹³⁶.

Os efeitos fisiológicos da nicotina incluem a liberação de catecolaminas, o aumento da pressão arterial e da agregação plaquetária, a indução da proliferação de células endoteliais, promovendo a aterosclerose, que é um possível fator de risco para as doenças cardiovasculares tabaco-relacionadas¹³⁷. A ação da nicotina na angiogênese e na vascularização está relacionada com degeneração macular, artrite reumatoide e câncer¹³⁸.

Outra pesquisa recente mostrou como a nicotina regula vários genes associados ao desenvolvimento do câncer em células normais¹³⁹ e promove a progressão do tumor e das metástases em cânceres relacionados ao tabagismo¹⁴⁰. Em decorrência dos seus muitos efeitos sobre a mensagem celular, há preocupações específicas sobre a exposição de crianças, mulheres grávidas, lactantes e pessoas com doenças preexistentes^{61,141}.

¹³⁶ GONIEWICZ, M. L. et al. Nicotine levels in electronic cigarettes. *Nicotine & Tobacco Research*, v. 15, n. 1, p. 158-166, 2013.

¹³⁷ CARDINALE, A. et al. Nicotine: specific role in angiogenesis, proliferation and apoptosis. *Critical Reviews in Toxicology*, v. 42, n. 1, p. 68-89, 2011.

¹³⁸ LEE, J.; COOKE, J. P. Nicotine and pathological angiogenesis. *Life sciences*, v. 91, n. 0, p. 1058-1064, 2012.

¹³⁹ BAVARVA, J. H. et al. Characterizing the genetic basis for nicotine induced cancer development: a transcriptome sequencing study. *PLoS ONE*, v. 8, n. 6, 2013.

¹⁴⁰ SCHAAL, C.; CHELLAPPAN, S. P. Nicotine-mediated cell proliferation and tumor progression in smoking-related cancers. *Molecular cancer research: MCR*, v. 12, n. 1, p. 14-23, 2014.

¹⁴¹ MCKEE, M. Electronic cigarettes: proceed with great caution. *International Journal of Public Health*, v. 59, n. 5, p. 683-685, 2014.

A ampla variedade de aditivos e as inúmeras e atrativas opções de sabores (morango, chocolate, licor), somadas à venda, principalmente pela internet, favorecem a experimentação pelos adolescentes e adultos jovens^{61,142}. Os aromas inseridos na composição dos cartuchos dos DEF foram estudados e os resultados evidenciaram que, além da baunilha e do mentol, substâncias alergênicas, como aldeído cinâmico, cumarina, eugenol, linalol, álcool benzílico e álcool anis foram encontradas. Em quatro das 28 amostras, foram detectadas a acetamida, um composto que é considerado como possível carcinógeno humano pela Iarc¹⁴³. Não se sabe se esses compostos constituem um contaminante⁶⁷.

Alguns aditivos aromatizantes do tabaco contêm a pirazina, cuja propriedade é a redução das desagradáveis sensações produzidas pelo tabaco nas vias aéreas superiores. A pirazina age junto com a nicotina, produzindo uma fumaça “mais suave”, facilitando não só a tragada, mas também a sua absorção pelo trato respiratório e o posterior impacto cerebral. Contribui para o reforço positivo do comportamento aprendido do prazer de fumar, ao mesmo tempo em que satisfaz a necessidade de nicotina do fumante, facilitando a iniciação e a instalação da dependência, além de dificultar as tentativas de cessação. As pirazinas também têm a propriedade de reduzir os desagradáveis efeitos da poluição tabágica ambiental. No passado, foram muito utilizadas pela indústria do tabaco nos cigarros com baixo teor de alcatrão e, atualmente, estão presentes nos cigarros eletrônicos, podendo ser um fator facilitador para a experimentação entre os adolescentes¹⁴⁴.

Outra substância encontrada nos refis de nicotina líquida com aditivos são o diacetil e o acetil propionil, dois aromatizantes comumente utilizados em alimentos industrializados, com sabor manteiga ou queijo, mas que não são seguros para a inalação por afetarem o sistema respiratório. O diacetil e o acetil propionil foram encontrados nos cigarros eletrônicos em concentrações mais elevadas, 495 e 22 vezes respectivamente, do que os limites seguros estabelecidos para a exposição ocupacional. Após a inalação do diacetil, ocorre não somente uma queda na função respiratória, mas também a irreversível bronquiolite obliterante. Muitas vezes, o diacetil é substituído pelo acetil propionil, que também agride o epitélio respiratório¹⁴⁵.

Recentemente foi descrito o primeiro caso de bronquiolite obliterante, popularmente conhecida como “pulmão de pipoca”, em usuário de cigarro eletrônico¹⁴⁶.

Estudos demonstraram que jovens que usam cigarros eletrônicos são menos propensos a parar de fumar (*Odds Ratio* 0,1 - 0,2), enquanto adultos fumantes que usam DEF têm alta tendência à dupla utilização (cigarros eletrônicos e cigarros regulares), expondo-se a maiores riscos para a saúde⁶¹.

¹⁴² DUTRA, L. M.; GLANTZ, S. A. Electronic cigarettes and conventional cigarette use among us adolescents: a cross-sectional study. *JAMA pediatrics*, v. 168, n. 7, p. 610-617, 2014.

¹⁴³ INTERNATIONAL AGENCY FOR RESEARCH ON CANCER. **IARC monographs on the evaluation of carcinogenic risks to humans (1999) Re-evaluation of some organic chemicals, hydrazine and hydrogen peroxide**. Lyon, 1999.

¹⁴⁴ ALPERT, H. R.; AGAKU, I. T.; CONNOLLY, G. N. A study of pyrazines in cigarettes and how additives might be used to enhance tobacco addiction. *Tobacco Control*, 2015.

¹⁴⁵ FARSALINOS, K. E. et al. Evaluation of electronic cigarette liquids and aerosol for the presence of selected inhalation toxins. *Nicotine & Tobacco Research*, 2014.

¹⁴⁶ ATKINS, G.; DRESCHER, F. Acute inhalational lung injury related to the use of electronic nicotine delivery system (ends). *Chest*, v. 148, n. 4, p. 83A-83A, 2015.

Os fabricantes afirmam, nas propagandas, que os DEF poluem menos o ar quando comparados aos cigarros convencionais, na medida em que não emitem fumaça, mas um “vapor de água inofensivo”. Entretanto, pesquisas encontraram, em pessoas passivamente expostas ao vapor do cigarro eletrônico, a cotinina, um metabólito da nicotina encontrado em fumantes passivos⁶¹. A cotinina sérica dosada em não fumantes expostos à fumaça do cigarro regular e ao vapor do DEF foi semelhante (média, 0,8 ng/ml para o cigarro de tabaco e 0,5 ng/ml para o cigarro eletrônico)¹⁴⁷.

Em breve, será lançado, no mercado do Reino Unido, um novo produto chamado Voke Nicotine Inhaler[®] como auxiliar no tratamento da cessação do fumo. Aprovado pelo Medicines and Healthcare Products Regulatory Agency (MHRA), ele será fabricado e distribuído por uma subsidiária da British American Tobacco (BAT), denominada Nicoventures, e deve começar a sua comercialização em alguns meses como um produto mais seguro do que os cigarros eletrônicos¹⁴⁸.

Segundo seu fabricante, o inalador Voke 0.45mg[®] é um equipamento, não eletrônico, que disponibiliza uma formulação de nicotina farmacêutica, sem as substâncias químicas nocivas na fumaça, por meio da inspiração de uma válvula em miniatura contida no dispositivo medicinal em formato de cigarro. Durante a aspiração, libera a nicotina em finas gotas para o pulmão, sem produzir calor ou combustão, resultando no aparecimento rápido de nicotina no sangue arterial. O vapor é gerado pela pressão da tragada e não por meio de energia elétrica. Em relação à dosagem, o Voke[®] pode ser usado sempre que necessário, como se fosse um cigarro, por adultos maiores de 18 anos, segundo o fabricante. A dose máxima não deve ultrapassar dois pacotes completos por dia. O produto é disponibilizado em uma embalagem rígida, como a do maço de cigarro. Dentro, existe um bastão de nicotina semelhante a um cigarro, e uma latinha de aerossol com nicotina pressurizada. Cada bastão contém aproximadamente 0,43 mg, e pode ser recarregado 20 vezes¹⁴⁹ (Figura 4).

¹⁴⁷ FLOURIS, A. D. *et al.* Acute impact of active and passive electronic cigarette smoking on serum cotinine and lung function. *Inhalation Toxicology*, v. 25, n. 2, p. 91-101, 2013.

¹⁴⁸ ARNOTT, D. **New alternative to smoking**: novel nicotine delivery device gets medicines licence. London: Ash, 2014. Disponível em: <<http://www.ash.org.uk/new-alternative-to-smoking-novel-nicotine-delivery-device-gets-medicines-licence>>. Acesso em: 19 set. 2014.

¹⁴⁹ KIND CONSUMER. **Voke Inhaler Technology**. Disponível em: <<http://www.kindconsumer.com/products/voke-%C2%AE-technology>>. Acesso em: 19 jan. 2016.

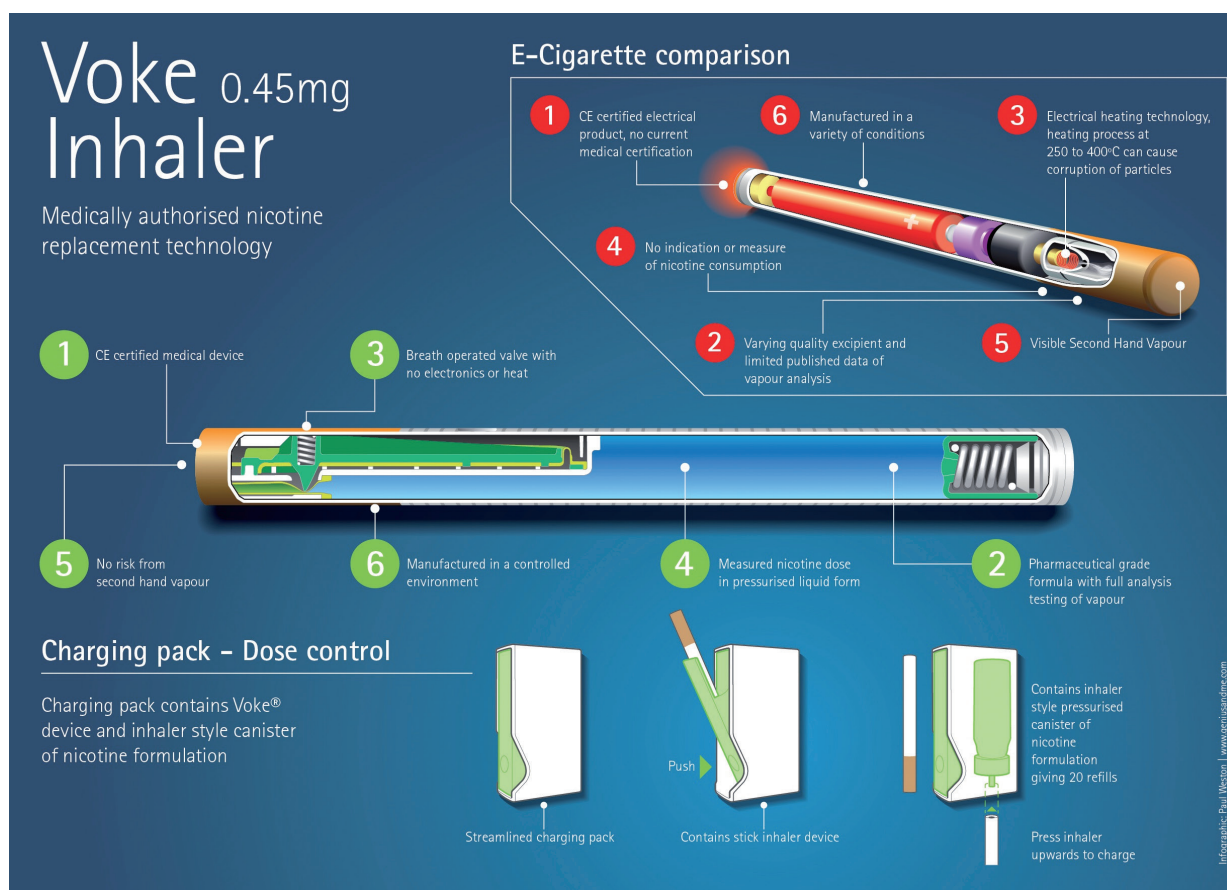


Figura 4 - Inalador Voke® 0,45mg

Fonte: Kind Consumer¹⁴⁹.

A composição do Voke® ainda não foi disponibilizada no site do fabricante. Entretanto, a Nicoventures promove seu novo produto pela comparação com os cigarros eletrônicos. Refere que o Voke® é uma alternativa segura para fumar, por possuir licença médica, ser manufacturado de acordo com a padronização farmacêutica, além de ter isenção de formaldeído, acroleína, tolueno e metais pesados. Infere a segurança para uso em ambientes fechados quando afirma que o vapor exalado é invisível e não produz corrente secundária. O Voke®, segundo a Nicoventures, quando lançado, será um concorrente dos cigarros eletrônicos e das TRN¹⁴⁹.

Em curto prazo (cinco minutos) o uso de cigarros eletrônicos por fumantes saudáveis levou a efeitos adversos imediatos, como o aumento da impedância, da resistência ao fluxo das vias aéreas periféricas e do estresse oxidativo, semelhantes aos causados pelo uso de cigarros regulares¹⁵⁰. Ratos expostos ao vapor dos cigarros eletrônicos por 90 minutos, duas vezes ao dia, durante duas semanas, apresentaram comprometimento das defesas antimicrobianas pulmonares, predispondo a infecções bacterianas e virais¹⁵¹.

¹⁵⁰ VARDAVAS, C. I. et al. Short-term pulmonary effects of using an electronic cigarette: Impact on respiratory flow resistance, impedance, and exhaled nitric oxide. *Chest*, v. 141, n. 6, p. 1400-1406, 2012.

¹⁵¹ SUSSAN, T. E. et al. Exposure to Electronic Cigarettes Impairs Pulmonary Anti-Bacterial and Anti-Viral Defenses in a Mouse Model. *PLoS ONE*, v. 10, n. 2, 2015.

Muitas dúvidas ainda não foram esclarecidas, por exemplo, em relação ao principal sítio de absorção da nicotina nos DEF, seria ela feita pela mucosa oral ou há alguma absorção pulmonar¹³⁶? Como os cigarros eletrônicos são um produto relativamente novo, poucos estudos investigaram, até a presente data, os efeitos diretos na saúde em decorrência do uso e/ou exposição ao seu vapor, não obstante alguns resultados apontem para alguns efeitos biológicos não desejáveis. A maioria dos países não regulou os cigarros eletrônicos, o que explica a ausência de padronização da composição e da formulação, levando à ampla variedade atualmente disponível desse produto. Essas variações tornam difíceis as pesquisas e, principalmente, a generalização dos resultados de qualquer estudo. Portanto, no presente momento, não há como prever quais as consequências à saúde em longo prazo e qual será o cenário na saúde pública decorrente do uso e/ou da exposição a esse novo produto.

Intoxicação pelos cartuchos ou refis de nicotina em adultos, bebês e crianças

Os refis e os frascos de nicotina líquida dos DEF não descartáveis são um risco potencial para intoxicação, principalmente por ingestão acidental, absorção pela mucosa oral ou contato com a pele em caso de vazamento. A nicotina líquida pode ser comprada em pequenos frascos, barris e até galões, que muitas vezes são armazenados em casa. Os rótulos das embalagens são incoerentes ou ambíguos, havendo variação no conteúdo, mesmo quando embalados como sendo da mesma marca e do mesmo sabor^{133,152}.

Nos Estados Unidos, houve um caso de aparente suicídio por injeção venosa do *e-liquid*. Em outro episódio, uma mulher foi internada no hospital com problemas cardíacos pós-absorção de nicotina, via derme, em decorrência da quebra do DEF em sua cama¹⁵³.

As informações toxicológicas contidas em alguns desses DEF mencionam vastamente como parar de fumar com adesivos, gomas ou *spray* de nicotina, mas não fazem nenhuma menção sequer sobre como proceder face a ingestão do líquido contido no refil de nicotina¹⁵⁴.

Os refis de recarga, com suas embalagens atraentes, principalmente para os bebês e as crianças, são uma combinação perigosa, pois é da natureza dessa faixa etária o desejo e a curiosidade de explorar o seu entorno. Como consequência, observa-se uma crescente incidência de exposição acidental à solução de nicotina concentrada nessa população¹⁵⁵.

O Centers for Disease Control and Prevention (CDC) registrou um aumento importante nas chamadas para os centros de intoxicação relacionadas aos casos de envenenamento pelo líquido dos DEF. Em setembro de 2010, somente uma chamada foi registrada, em contrapartida, no mês de fevereiro de 2014, as ligações subiram para 215. Mais da metade das ligações (51,1%)

¹⁵² TRTCHOUNIAN, A.; TALBOT, P. Electronic nicotine delivery systems: is there a need for regulation? **Tobacco Control**, v. 20, n. 1, p. 47-52, 2011.

¹⁵³ RICHTEL, M. Selling a poison by the barrel: liquid nicotine for e-cigarettes. **The New York Times**, 2014. Disponível em: <http://www.nytimes.com/2014/03/24/business/selling-a-poison-by-the-barrel-liquid-nicotine-for-e-cigarettes.html?_r=0>. Acesso em: 12 set. 2014.

¹⁵⁴ TOXBASE. London: NPIS, 1983. Disponível em: <<http://www.toxbase.org/>>. Acesso em: 11 set. 2014.

¹⁵⁵ GUPTA, S.; GANDHI, A.; MANIKONDA, R. Accidental nicotine liquid ingestion: emerging paediatric problem. **Archives of Disease in Childhood**, v. 99, n. 12, 2014.

envolviam crianças com idade inferior a cinco anos¹⁵⁶. Até onde se sabe, nenhuma morte por essa causa foi relatada em crianças¹⁵⁵.

Sinais e sintomas da intoxicação por ingestão de nicotina

Sabe-se, com base nas propriedades farmacocinéticas da nicotina, que sua meia-vida é de 24 minutos a 2 horas, portanto, em caso de intoxicação, mesmo com poucos sintomas, essas crianças devem ser observadas por, no mínimo, 6 horas¹⁵⁴.

A ingestão de nicotina inicialmente se manifesta por queimação na boca e garganta, náuseas, vômitos, confusão mental, tontura, fraqueza e hipersalivação. Os sinais incluem taquicardia, taquipneia, hipertensão arterial e agitação seguidas de bradicardia, hipotensão e depressão respiratória. A intoxicação grave leva a arritmias, convulsões, coma e parada cardíaca¹⁵⁴.

O contato da pele ou do olho com o líquido concentrado pode causar irritação local e, caso haja absorção, podem surgir alterações sistêmicas.

Em adultos, a dose letal de nicotina tem sido estimada em menos de 40 mg¹⁵⁴. A dose letal em crianças é, provavelmente, muito inferior a cerca de 1 mg/kg. Recomenda-se que as crianças que ingeriram 0,2 mg/kg ou mais de nicotina e são sintomáticas sejam encaminhadas para assistência médica¹⁵⁴.

Os refis de nicotina líquida estão disponíveis em várias dosagens que variam de 6 mg/ml (0,6%) a 36 mg/ml (3,6%). Supondo que 1 ml de solução contenha 20 gotas, uma gota de 3,6% de nicotina líquida contém 1,8 mg de nicotina. A ingestão de uma ou duas gotas de solução concentrada de nicotina de 3,6% (de 1,8 mg a 3,6 mg) seria o suficiente para provocar sintomas graves na maioria das crianças com idade inferior a 5 anos¹⁵⁵.

Casos de explosão do dispositivo

Além dos casos de intoxicações, os DEF também já foram responsáveis por casos de explosões com sérios danos às suas vítimas. Na Flórida, um homem que trocou os cigarros regulares pelos eletrônicos, na tentativa de parar de fumar, ficou gravemente ferido quando, por uma falha na bateria, o DEF explodiu na sua face, causando queimaduras graves, perda de dentes e parte da língua. Além dos danos físicos, a explosão causou também danos materiais, pois o carpete, a cadeira, os quadros e os equipamentos do seu escritório foram queimados¹⁵⁷. Outra explosão ocorreu em Utah, onde uma criança teve queimaduras de primeiro e segundo grau quando sua mãe recarregava a bateria do DEF no carregador do carro¹⁵⁸.

¹⁵⁶ CENTERS FOR DISEASE CONTROL AND PREVENTION. **New CDC study finds dramatic increase in e-cigarette-related calls to poison centers**. Atlanta, 2014. Disponível em: <<http://www.cdc.gov/media/releases/2014/p0403-e-cigarette-poison.html>>. Acesso em: 28 out. 2015.

¹⁵⁷ CBS NEWS STAFF. **Electronic cigarette explodes in man's mouth, causes serious injuries**. Disponível em: <<http://www.cbsnews.com/news/electronic-cigarette-explodes-in-mans-mouth-causes-serious-injuries/>>. Acesso em: 23 jan. 2016.

¹⁵⁸ FOX 25. KOKH-TV. OKLAHOMA CITY. **What consumers should know about e-cigarette explosions**. Disponível em: <<http://www.okcfox.com/story/23532124/what-consumers-should-know-about-e-cigarette-explosions>>. Acesso em: 11 set. 2014.

7. COMERCIALIZAÇÃO

Propaganda - repetição das estratégias usadas pela indústria do tabaco para a comercialização dos cigarros eletrônicos

A indústria do tabaco, no passado, realizou campanhas de *marketing* altamente sofisticadas para vender os cigarros regulares. Valeu-se de estratégias, como: o uso por pessoas envoltas em *glamour*, como celebridades; a recomendação por médicos, dentistas e cientistas; o uso de personagens, como *cowboys* valentes e destemidos, homens de sucesso em todos os setores da vida, mulheres independentes, sedutoras e charmosas e jovens livres, aventureiros, autoconfiantes e com uma atitude “*in*”.

Em 1999, o governo federal norte-americano entrou com uma ação judicial contra 11 tabageiras por violação da legislação. Em 2006, a indústria do tabaco foi condenada, em sentença histórica proferida pela juíza Gladys Kessler, por enganar a opinião pública, o governo, a comunidade de saúde e os consumidores com propaganda enganosa, omitindo que a nicotina causa uma forte dependência¹⁵⁹.

Recentemente, o Dr. Haik Nikogosian, que esteve encarregado na OMS para o acompanhamento da CQCT/OMS, manifestou a sua preocupação em relação ao rápido crescimento da publicidade do cigarro eletrônico pelas empresas transnacionais do tabaco, pois acredita que esse produto “pode resultar em uma nova onda da epidemia do tabaco”¹⁶⁰.

O grupo de pesquisa sobre o impacto da propaganda do tabaco (SRITA, do inglês, Stanford Research Into the Impact of Advertising) composto por professores e alunos de diversos departamentos da Faculdade de Medicina, História e Antropologia da Universidade de Stanford constituiu um site com análises sobre os efeitos da publicidade, do *marketing* e da promoção do tabaco¹⁶¹.

O site mostra que os fabricantes dos cigarros eletrônicos utilizam-se de imagens praticamente idênticas às utilizadas no passado (1950 e 1960) com os cigarros regulares, exceto que as roupas das modelos e os acessórios usados (carros, lanchas etc.) são mais modernos. As propagandas claramente buscam a reinserção na sociedade do tabagismo^{160,161}, envolto novamente em sofisticação.

¹⁵⁹ FREIBERG, M.; CORK, K.; MAHONEY, M. **O veredicto final**: trechos do processo Estados Unidos x Philip Morris. São Paulo: ACTbr, 2008.

¹⁶⁰ UK FACULTY OF PUBLIC HEALTH. **UK Faculty of Public Health Response to the Committee of Advertising Practice (CAP) and Broadcast Committee of Advertising Practice (BACP) Consultation on the marketing of e-cigarettes**. London, [20--]. Disponível em: <<http://www.fph.org.uk/consultations>>. Acesso em: 14 set. 2014.

¹⁶¹ STANFORD SCHOOL OF MEDICINE. **Stanford research into the impact of tobacco advertising**: electronic cigarettes. Stanford, [20--]. Disponível em: <http://tobacco.stanford.edu/tobacco_main/ecigs.php>. Acesso em: 14 ago. 2014.



Figura 5 – Marketing de cigarro eletrônico

Fonte: Stanford School of Medicine¹⁶¹.

As compilações dos anúncios existentes no SRITA são uma prova cabal de que as recomendações da CQCT/OMS não são respeitadas, principalmente no que diz respeito aos arts. 10 e 13, que dispõem sobre a divulgação das informações sobre os produtos de tabaco e sobre a publicidade, a promoção e o patrocínio do tabaco, respectivamente⁹.

No passado, os cigarros com os termos baixo teor, suave, leve, *light* ou *soft* inferiam uma segurança ao consumidor. Na versão moderna, os DEF fazem alusão à segurança e à liberdade de todas as substâncias tóxicas existentes nos cigarros do passado. Os DEF também são propagados como tão seguros e saudáveis que a mãe pode vaporar com tranquilidade na face do seu bebê¹⁶¹.



Figura 6 – Propaganda dos DEF

Fonte: Stanford School of Medicine¹⁶¹.



Figura 7 - Propaganda dos DEF

Fonte: Stanford School of Medicine¹⁶¹.

O tema da liberdade também é usado com a conotação de isenção de estigmas sociais, autorizando a fumar sem culpa, sem censura e onde desejar, afinal de contas, não tem odor e não produz cinza¹⁶¹. Afirmarções sobre a ausência de fumaça nociva à saúde e isenção de alcatrão e monóxido de carbono, com a presença somente de vapor de água, são uma inferência clara às leis de ambientes livres de tabaco.



Figura 8 - Publicidade de DEF

Fonte: Stanford School of Medicine¹⁶¹.

Algumas empresas estão promovendo seu produto como mais saudável, isento de substâncias cancerígenas, prevenindo principalmente em relação ao câncer de pulmão. A marca Steamz™ afirma que seu produto não causa câncer e é 90% mais seguro que os cigarros regulares. Para aumentar a sua credibilidade, sete empresas de DEF associaram-se a instituições de caridade de câncer de mama. Algumas oferecem um laço rosa quando os clientes gastarem 50 dólares, outras prometem doar 5% dos lucros para pesquisas em câncer. Entretanto nenhuma pesquisa foi feita em relação aos efeitos à saúde dos DEF¹⁶¹.



Figura 9 – Propagandas de DEF

Fonte: Stanford School of Medicine¹⁶¹.

Na primeira metade do século XX, a figura do médico de confiança era usada para vender cigarros, fazendo os fumantes sentirem-se como se estivessem seguindo as suas recomendações para alcançar a saúde. Difícil de acreditar que tal estratégia seria novamente usada em pleno século XXI, mas é o que fazem as marcas Vapestick™, Vape Doctor™ e Love™. Cirurgiões aparecem no anúncio do cigarro eletrônico com o “polegar para cima”, em alusão a uma escolha positiva. Em outra propaganda, dois cirurgiões em uma sala de cirurgia são vistos rindo de uma paciente que está sendo tratada de uma doença relacionada com o tabaco. O título desse anúncio diz: “Ainda fuma cigarros regulares?!”. O resto do texto diz: “Você não ouviu sobre cigarros eletrônicos”¹⁶¹. Até a presente data, não há nenhum estudo de coorte que possa validar a segurança dos DEF. Portanto, esse tipo de propaganda é preocupante para a saúde pública.



Figura 10 – Publicidade de DEF

Fonte: Stanford School of Medicine¹⁶¹.

Apesar de afirmarem que seus produtos são voltados exclusivamente para adultos, não é o que se observa com a conhecida estratégia de inserir uma grande quantidade de sabores açucarados nos *e-liquid*, tornando seus produtos altamente atraentes para as crianças e os adolescentes que, por sua vez, estão curiosos e ávidos por descobrir e experimentar coisas novas. Os aditivos e os sabores, como biscoitos de chocolate, panquecas, tortas e cereais matinais (com zero caloria), servem para mascarar o amargo do tabaco e da nicotina e facilitam a instalação da dependência entre os adolescentes¹⁶¹.



Figura 11 – Cigarros eletrônicos com sabores

Fonte: Stanford School of Medicine¹⁶¹.

A Faculdade de Saúde Pública do Reino Unido argumenta que a indústria do tabaco está explicitamente usando sua habilidade para fazer propaganda de cigarros eletrônicos como um meio secreto de promover o seu principal produto, o cigarro tradicional, na medida em que sua comercialização está cada vez mais restrita¹⁶⁰.

Grana e Ling¹⁶² fizeram a revisão das propagandas de cigarros eletrônicos em vários sites em 2011. Constataram que 95% dos anúncios alegavam, de maneira explícita ou implícita, que o produto era mais saudável; 93% que era mais barato; 95% afirmavam ser mais limpo quando comparado aos cigarros regulares; 88% propagavam o uso em qualquer lugar; 71% fomentavam o uso para contornar as políticas de controle do tabagismo, pois afirmavam que não produziam o fumo passivo (76%); 73% inferiam que são modernos com apelo aos jovens; 64% tinham relação com a cessação do fumo e 22% utilizaram a figura do médico. Doces, frutas, café e uma infinidade de sabores estavam presentes na maioria dos sites; 44% faziam alusão ao aumento do *status* social; 32% mencionavam a melhora da atividade social; 31% convidavam ao romance e 22% propagavam o uso por celebridades.

Estudo em jornais e cobertura de mídia *on-line* sobre a temática das propagandas de cigarros eletrônicos existentes no Reino Unido e Escócia, entre julho de 2007 e junho de 2012, encontrou alguns temas mais frequentes, por exemplo, uma escolha mais saudável, contornar as restrições de ambientes livres de fumo, uso por celebridades, preço, e risco e incerteza¹⁶³.

Prevalência

As novas gerações de crianças, adolescentes e adultos jovens que não foram expostas às propagandas de cigarros, agora estão mais vulneráveis. Pesquisa na Polônia, com uma amostra aleatória de 20.240 alunos, matriculados em 176 escolas de ensino médio e universidades, entre

¹⁶² GRANA, R. A.; LING, P. M. "Smoking Revolution": a content analysis of electronic cigarette retail websites. *American Journal of Preventive Medicine*, v. 46, n. 4, p. 395-403, 2014.

¹⁶³ ROOKE, C.; AMOS, A. News media representations of electronic cigarettes: an analysis of newspaper coverage in the UK and Scotland. *Tobacco Control*, 2013.

setembro de 2010 e junho de 2011, revelou que os meninos estavam mais propensos a experimentar cigarros eletrônicos em relação às meninas. Entre os entrevistados, na faixa etária de 15 a 19 anos e de 20 a 24 anos, 23,5% e 19,0% já haviam experimentado cigarros eletrônicos, respectivamente¹⁶⁴.

Os resultados do National Youth Tobacco Survey (NYTS), no período de 2011 e 2012, com estudantes de 50 estados americanos e do Distrito de Columbia, dos ensinos fundamental e médio, revelou que, entre todos os estudantes, a experimentação de cigarros eletrônicos aumentou de 3,3% para 6,8% ($p < 0,05$); o uso atual desses cigarros também aumentou de 1,1% para 2,1% ($p < 0,05$), e o uso atual de ambos, ou seja, tanto de cigarros eletrônicos quanto de cigarros regulares aumentou de 0,8% para 1,6% ($p < 0,05$)¹⁶⁵ (Figura 12).

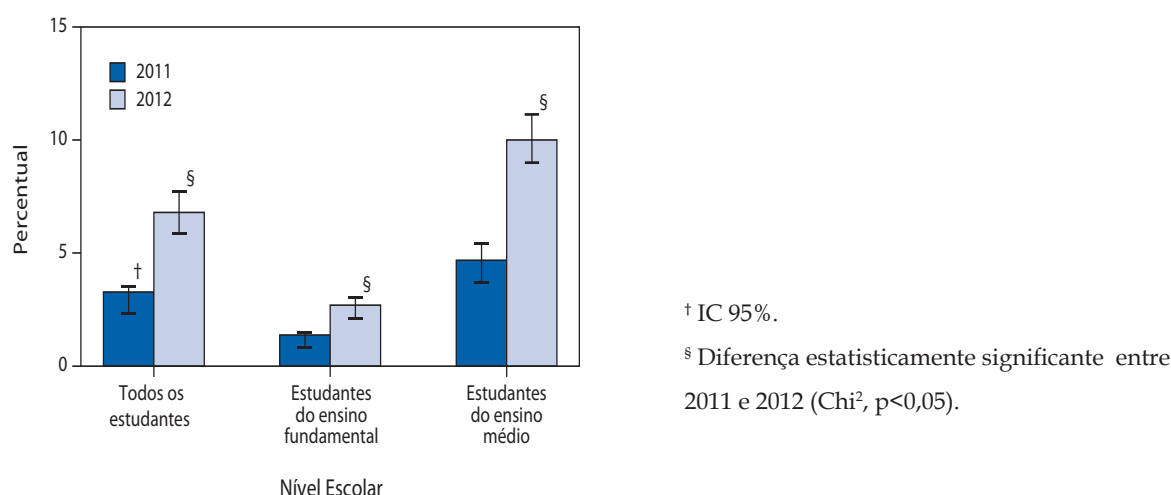


Figura 12 - Experimentação de cigarros eletrônicos entre estudantes do ensino fundamental e médio, por ano – NYTS, Estados Unidos, de 2011 a 2012

Fonte: Adaptado de Centers for Disease Control and Prevention¹⁶⁵.

O seguimento da pesquisa NYTS entre os anos 2011 e 2013 revelou que, entre os jovens não fumantes que tinham usado os cigarros eletrônicos, 43,9% disseram que tinham a intenção de fumar cigarros convencionais no próximo ano; entre os que nunca usaram cigarros eletrônicos, 21,5% declaram ter essa intenção¹⁶⁶.

Pesquisa conduzida no período de 2013 a 2014, entre estudantes americanos, sobre cigarros eletrônicos, evidenciou que o uso atual (30 dias anteriores à entrevista) havia triplicado. Entre os estudantes do ensino médio, o percentual subiu de 4,5% para 13,4%, e, entre o ensino fundamental, passou de 1,1% para 3,9%, o que corresponde respectivamente a um aumento aproximado de 660 mil para 2 milhões e de 120 mil para 450 mil estudantes. Em outras palavras, em 2014, estimou-se que 2,4 milhões de jovens americanos eram usuários de DEF¹⁶⁷.

¹⁶⁴ GONIEWICZ, M. L.; ZIELINSKA-DANCH, W. Electronic cigarette use among teenagers and young adults in Poland. *Pediatrics*, v. 130, n. 4, p. e879–e885, 2012.

¹⁶⁵ CENTERS FOR DISEASE CONTROL AND PREVENTION. Notes from the field: electronic cigarette use among middle and high school students – United States, 2011–2012. *Morb. Mortal. Wkly. Rep.*, v. 62, n. 35, p. 729-730, 2013.

¹⁶⁶ BUNNELL, R. E. et al. Intentions to smoke cigarettes among never-smoking U.S. middle and high school electronic cigarette users, National Youth Tobacco Survey, 2011–2013. *Nicotine & Tobacco Research*, 2014.

¹⁶⁷ ARRAZOLA, R. A. et al. Tobacco use among middle and high school students – United States, 2011–2014. *Morb. Mortal. Wkly. Rep.*, v. 64, n. 14, p. 381-385, 2015.

Estudo conduzido com adolescentes de 14 anos, do nono ano escolar, entre dez escolas de Los Angeles, sendo a primeira entrevista realizada entre o outono de 2013 e a primavera de 2014 (seis meses) e a segunda no outono de 2014 (12 meses), concluiu que os usuários de cigarros eletrônicos têm mais risco de uso, no decorrer do próximo ano, de qualquer produto derivado do tabaco produtor de combustão (OR 4,27, IC 95%, de 3,19 a 5,71). A análise específica por produto evidenciou maior risco para o uso de charuto (OR 4,85, IC 95%, de 3,38 a 6,96), seguido de narguilé (OR 3,25, IC 95%, de 2,29 a 4,62) e de cigarro (OR 2,65, IC 95%, de 1,73 a 4,05)¹⁶⁸.

Estudo de coorte longitudinal em nível nacional com 694 jovens americanos (de 16 a 26 anos), entre outubro de 2012 e maio de 2014, observou que os participantes, no início da pesquisa, tinham baixo risco para fumar cigarros tradicionais. A segunda etapa da pesquisa foi realizada entre julho de 2014 e março de 2015, revelando que 11 dos 16 jovens que usavam cigarro eletrônico (RR 8,3, IC 95% 1,2 - 58,6), e 128 dos 678 (RR 8,5, IC 95% 1,3 - 57,2) que não usavam o produto progrediram para o tabagismo¹⁶⁹.

A nicotina afeta o desenvolvimento cerebral, e os jovens expostos a essa substância psicoativa podem apresentar déficits nas funções executivas, além do aumento dos transtornos ansiosos e depressivos¹⁷⁰.

Entre 2009 e 2013, pesquisa sobre cigarros eletrônicos entre fumantes e ex-fumantes, com 18 anos ou mais, foi conduzida em dez países, incluindo o Brasil. A idade média, entre o total de 1.215 entrevistados, variou em 49 anos mais ou menos 14 anos (de 35 a 63 anos), desses, 1.090 eram fumantes e 45 ex-fumantes. Na questão conhecimento do produto, 37% dos fumantes e 38% dos ex-fumantes já haviam ouvido falar nos cigarros eletrônicos. Não houve diferença na experimentação (8%) entre os grupos entrevistados¹⁷¹. Esse percentual de experimentação entre indivíduos que haviam conseguido a abstinência de nicotina é um dado preocupante.

Pesquisa com amostragem de 519 adultos fumantes e ex-fumantes recentes que assistiram o comercial da marca Blu™ na televisão revelou que 76% dos fumantes pensaram sobre o consumo de cigarros; 74% relataram que pensaram em parar de fumar e 66% sentiram-se propensos a tentar um cigarro eletrônico no futuro. Entre os 34% que tinham usado cigarros eletrônicos, 83% eram significativamente mais propensos a pensar em fumar cigarros depois de ver o anúncio do que os 72% não usuários, o que sugere que a visualização de um comercial de cigarro eletrônico pode induzir pensamentos sobre o tabagismo e sinalizar o desejo de fumar¹⁷². É preciso refletir se os cigarros eletrônicos seriam, além de um convite ao retorno ao tabagismo, também um desestímulo à cessação, e, se assim for, seria uma importante ameaça às políticas mundiais de controle do tabagismo.

¹⁶⁸ LEVENTHAL, A. M. et al. Association of electronic cigarette use with initiation of combustible tobacco product smoking in early adolescence. *JAMA*, v. 314, n. 7, p. 700-707, 2015.

¹⁶⁹ PRIMACK, B. A. et al. Progression to traditional cigarette smoking after electronic cigarette use among us adolescents and young adults. *JAMA Pediatrics*, p. 1-7, 2015.

¹⁷⁰ DWYER, J. B.; MCQUOWN, S. C.; LESLIE, F. M. The dynamic effects of nicotine on the developing brain. *Pharmacology & therapeutics*, v. 122, n. 2, p. 125-139, 2009.

¹⁷¹ GRAVELY, S. et al. Awareness, trial, and current use of electronic cigarettes in 10 countries: findings from the ITC Project. *International Journal of Environmental Research and Public Health*, v. 11, n. 11, p. 11691-11704, 2014.

¹⁷² KIM, A. E. et al. Adult smokers' receptivity to a television advert for electronic nicotine delivery systems. *Tobacco Control*, 2013.

Crenças e atitudes levam ao comportamento de risco e podem ser um importante motivador para o uso dos DEF¹⁷³. A exposição à publicidade pró-tabaco foi associada à intenção de fumar entre estudantes do ensino médio que nunca declararam fumar¹⁶⁶. A percepção dos consumidores sobre riscos, benefícios e decisões para usar os cigarros eletrônicos são fortemente influenciadas pela forma como elas são veiculadas e comercializadas. Infelizmente, pelo menos desde 2009, as celebridades que são formadoras de opinião estão fazendo anúncios sensacionalistas de DEF¹⁷⁴.

Em 2011, o *Los Angeles Times* notou que o astro de cinema Johnny Deep usava cigarros eletrônicos no filme *The Tourist*¹⁷⁵. Em 27 de setembro de 2010, a estrela Katherine Heigl apareceu no *The Late Show with David Lettermen* fumando cigarros eletrônicos junto com o apresentador¹⁷⁵. A atriz contou que usava o dispositivo para parar de fumar. Questionada se poderia ficar dependente do produto, respondeu que era dependente do dispositivo, mas que não era ruim e era uma dependência divertida¹⁷⁶. Anecdotas sobre as tentativas mal-sucedidas de cessação com as TRN são veiculadas. Convidam o fumante a seguir o exemplo da atriz que, em depoimento nesse mesmo programa, infere que cigarro eletrônico é mais eficaz que a TRN¹⁷⁴.

Os DEF foram incluídos nas bolsas de brindes para os participantes do Grammy Awards em 2010. Os indicados da Academy Awards, em 2011, foram presenteados com DEF com cristal *Swarovski*¹⁷⁴.

No Brasil, o Programa do Ratinho fez propaganda direta e explícita do cigarro eletrônico da marca KyotoTM. O apresentador comenta sobre o início da vigência da lei antifumo no Estado de São Paulo, em 7 de agosto de 2009, mesmo mês e ano em que entrou em vigor a RDC nº 46 da Anvisa, que proíbe o comércio, a importação e a propaganda de cigarros eletrônicos ou similares. O repórter do seu programa diz que não está dando mau exemplo para os menores de 18 anos, pois o cigarro eletrônico não tem nicotina, sendo um “produto que imita o cigarro sem fazer mal à saúde”, ao que o promotor do produto responde que o fumante pode obter o prazer sem ter prejuízos à saúde. O vídeo é seguido de demonstração sobre o funcionamento e a experimentação do produto. A matéria segue para o ambiente externo, o repórter entra em vários locais fechados como elevador, padaria, e, ao ser repreendido por não poder fumar, responde que não está fumando cigarro, mas sim cigarro eletrônico, que não produz fumaça, mas um vapor sem alcatrão e sem nicotina. A matéria volta para o estúdio, onde o apresentador Ratinho experimenta o produto, oferece à plateia e faz propaganda de que esse serve para a “pessoa largar de fumar”, podendo ser escolhido também na forma de charuto¹⁷⁷.

¹⁷³ PEPPER, J. K.; BREWER, N. T. Electronic nicotine delivery system (electronic cigarette) awareness, use, reactions and beliefs: a systematic review. *Tobacco control*, 2013.

¹⁷⁴ GRANA, R. A.; GLANTZ, S. A.; LING, P. M. Electronic nicotine delivery systems in the hands of Hollywood. *Tobacco Control*, v. 20, n. 6, p. 425-426, 2011.

¹⁷⁵ KHAN, A. **FDA looks to regulate tobacco products:** but not electronic cigarettes. *Los Angeles Times*, 7 jan. 2011. Disponível em: <<http://articles.latimes.com/2011/jan/07/news/la-heb-e-cigs-20110104>>. Acesso em: 16 set. 2014.

¹⁷⁶ KATHERINE HEIGL uses an e-cigarette with David Letterman. Disponível em: <<http://www.youtube.com/watch?v=bMLSSK038Vg>>. Acesso em: 16 set. 2014.

¹⁷⁷ RATINHO mostrando cigarro eletrônico, como funciona e seus benefícios. MEGAVAPOR.VAILA, [s.l.: s.n., s.d.].

Mensagens de advertências

Na medida em que os cigarros eletrônicos despontaram no mercado como um potencial e promissor gerador de lucros, as grandes transnacionais do tabaco entraram nesse mercado de uma maneira inusitada e completamente diferente dos pequenos fabricantes.

Alguns fabricantes passaram a veicular advertência nas embalagens e propagandas sobre os danos dos cigarros eletrônicos à saúde. Segundo William Phelps, porta-voz da Altria, “a meta de manter uma comunicação aberta e sincera em relação aos feitos para a saúde” foram baseadas em “pesquisas científicas” e “alertas desenvolvidos anteriormente” para outros produtos contendo nicotina¹⁷⁸.

A Reynolds American avisa que o cigarro eletrônico não é recomendado para pessoas “com instabilidade cardíaca, pressão alta ou diabetes; nem pessoas que tomam medicamento para pressão ou asma”. Por outro lado, faz a propaganda do seu produto Vuse™, afirmando que não contém folhas de tabaco e não é submetido à combustão como o tabaco dos cigarros. Stephanie Cordisco, presidente da RJ Reynolds Vapor Company disse ao The New York Times que as advertências feitas pela sua divisão de cigarros eletrônicos têm por objetivo romper com a reputação negativa da indústria do cigarro. “Estamos aqui para garantir que podemos colocar essa indústria no lado certo da história”, disse ela na entrevista. Entretanto, sabe-se que a RJ Reynolds é uma das empresas que processou e obteve sucesso em relação ao término das advertências gráficas nos maços de cigarros¹⁷⁸.

A Altria, fabricante do Marlboro™ e do cigarro eletrônico MarkTen™, seguindo a mesma tendência, avisa que “a nicotina vicia e pode causar dependência, sendo extremamente tóxica quando inalada, em contato com a pele ou engolida”. Orienta sobre o adequado descarte e que é um produto com nicotina e derivado do tabaco, contendo também glicerol, propilenoglicol, água e flavorizantes. Faz vários alertas, por exemplo, sobre a manutenção fora do alcance de crianças e o não uso por menores de idade, gestantes ou em fase de amamentação. Notifica também sobre os malefícios para pessoas com ou em risco de doença cardíaca; com pressão alta; diabetes ou em uso de medicamentos para depressão ou asma. Recomenda que não é um produto para a cessação do tabagismo e que não foi testado para essa finalidade. Ressalta que o produto pode agravar doença respiratória pré-existente e que o líquido é venenoso para ingestão¹⁷⁸ (Figura 12).

¹⁷⁸ RICHTEL, M. Dire Warnings by Big Tobacco on E-Smoking. **The New York Times**, 2014.

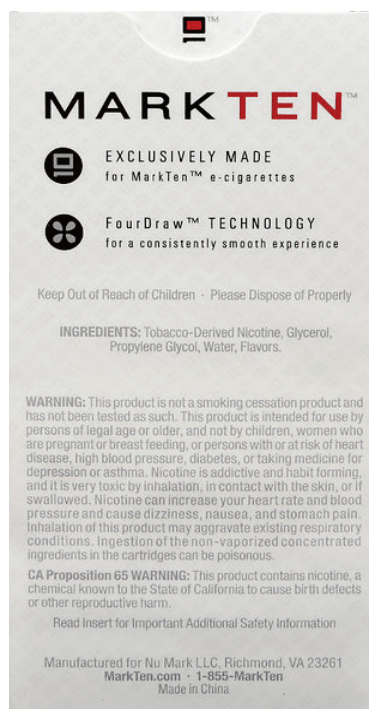


Figura 13 - Frases de advertência MarkTen™

Fonte: Richtel¹⁷⁸.

Dessa forma, tentam passar a impressão de que as grandes empresas de cigarros eletrônicos são mais responsáveis que as empresas menores. Robert K. Jackler, professor e pesquisador sobre publicidade de cigarros convencionais e eletrônicos, da faculdade de medicina de Stanford, questiona se “Trata-se em parte de um esforço nobre para a melhoria da saúde pública, ou uma cínica estratégia de negócios? Suspeito que seja o segundo caso”. Cynthia Cabrera, diretora executiva da Smoke-Free Alternatives Trade Association, associação que apoia as indústrias de cigarro eletrônico, classificou os alertas como “desonestos”, pois essa estratégia passa a imagem de que as grandes empresas de tabaco são mais confiáveis que as pequenas fabricantes de cigarro eletrônico¹⁷⁸.

Interesse financeiro da indústria do tabaco no mercado dos cigarros eletrônicos

Face à queda das vendas de cigarros regulares, o DEF tornou-se um grande negócio para as companhias transnacionais do tabaco, que somam hoje 466 marcas no mercado. Em 2013, o faturamento foi de 3 bilhões de dólares¹⁷⁹. A Wells Fargo estima que o lucro chegue a 10 bilhões de dólares até 2017 e, para 2030, faz projeção de lucro em torno de 51 bilhões de dólares¹⁷⁹. A Bloomberg Industries projeta que as vendas serão superiores às de cigarros tradicionais por volta de 2047¹⁸⁰.

¹⁷⁹ WORLD HEALTH ORGANIZATION. **Electronic nicotine delivery systems**: report by WHO. Conference of the Parties to the WHO Framework Convention on Tobacco Control. Sixth Session, 2014.

¹⁸⁰ GOODMAN, A. E-Cigarettes are smoking hot: four ways to invest in them. *Forbes*, 5 dec. 2013. Disponível em: <<http://www.forbes.com/sites/agoodman/2013/12/05/e-cigarettes-are-smoking-hot-4-ways-to-approach-them/>>. Acesso em: 23 jan. 2016.

Em novembro de 2013, a Imperial Tobacco anunciou uma estratégia para conter a queda nas vendas. Fará “cortes de custos e o lançamento de cigarros eletrônicos que contribuirão para um modesto crescimento em 2014”¹⁸¹.

Com a aquisição do Blu eCigs™ em 2012, a Lorillard tornou-se a primeira grande companhia de tabaco a entrar no mercado de cigarros eletrônicos. A Phillip Morris International tinha tomado uma atitude de esperar para analisar o mercado dos cigarros eletrônicos, mas, em novembro de 2012, os gestores anunciaram que esse produto era “a única grande oportunidade para nós”¹⁶⁶. Até o final de 2014, o iQos™ será comercializado após um investimento de 2 bilhões de dólares no desenvolvimento e nos testes do novo cigarro eletrônico. A Phillip Morris International espera vender 30 bilhões de unidades até 2016, faturando cerca de 700 milhões de dólares ao ano¹⁸². A Altria (dona da Phillip Morris americana) lançou o MarkTen™ em agosto de 2012, em Indiana. A BAT detém 42% de participação na Reynolds American, que lançou, durante o verão no Colorado, a marca Vuse™, atualmente em expansão em todos os Estados Unidos¹⁶⁶ (Quadro 6).

Quadro 6 - Companhias de tabaco que adquiriram ou criaram companhias e marcas de cigarros eletrônicos (a partir de janeiro de 2014)⁶³

Companhia de tabaco	Adquiriu companhia de cigarro eletrônico	Marcas de cigarros eletrônicos
Altria Inc	GreenSmoke	Mark Ten™
Reynolds American Inc	Não	Vuse™
Lorillard	Blu Cigs, Inc	Blu™
BAT	CN Creative	Vype™
Imperial Tobacco	Dragonite Holdings Ltd	Ruyan™
Swisher	Não	E-Swisher™

Fonte: Adaptado de Grana, Benowitz, Glantz⁶³.

O DEF é um importante nicho de lucro para a indústria do tabaco, quer seja como produto derivado do tabaco, com promessas de redução de danos, quer seja como medicação para cessação do tabagismo.

¹⁸¹ GELLER, M. Imperial Tobacco lançará cigarros eletrônicos para conter queda nas vendas. **Reuters Brasil**, 5 dez. 2013. Disponível em: <<http://br.reuters.com/article/idBRSPE9A406W20131105>>. Acesso em: 26 ago. 2014.

¹⁸² JABERG, S. Como a Suíça retarda o fim da indústria tabagista, **SWI Swissinfo.ch**, 26 set. 2014. Disponível em: <<http://www.swissinfo.ch/por/como-a-su%C3%AD%C3%A7a-retarda-o-fim-da-ind%C3%BAstria-tabagista/40795436>>. Acesso em: 29 set. 2014.

8. CIGARROS ELETRÔNICOS E REDUÇÃO DE DANOS

Definição de redução de danos

Redução de danos (RD) é um conjunto de políticas, programas e práticas que tem como principal foco a redução do uso ou dos danos em decorrência do uso de substâncias psicoativas (inclusive as controladas, como álcool, tabaco e drogas farmacêuticas) em indivíduos que não podem ou não desejam parar com o consumo. Não tem por objetivo principal a prevenção do uso de drogas, mas a proteção dos usuários, por entender que, no mundo, muitas pessoas seguirão com o consumo dessas substâncias, apesar dos esforços de prevenção à iniciação ou ao uso contínuo¹⁸³.

Originado em 1926, no Reino Unido, o conceito de RD consta do Relatório de Rolleston e passa a ser estabelecido como prática médica legítima. Prevê o direito à prescrição regular de opiáceos (produtos derivados do ópio, matéria prima da heroína) aos seus usuários, sob determinadas condições, como no correto manejo da síndrome de abstinência, ou para aqueles usuários em que a abstinência completa não tenha a possibilidade de se dar de forma segura ou impossibilite o curso de suas atividades cotidianas^{184,185}.

Desde a década de 1970, está prevista a prescrição de metadona como tratamento de substituição à heroína, via administração oral, em razão de seu efeito psicoativo desprezível, visando à estabilização da vida do usuário e à redução de riscos e de danos à saúde¹⁸⁶.

No final da década de 1980, observou-se, entre os usuários de drogas injetáveis (UDI), como a cocaína e a heroína, que o padrão de uso era em grupo, a fim de reduzirem os riscos de overdose, e essa prática era associada ao compartilhamento de seringas e ao sexo desprotegido. Mais recentemente, estudo entre usuárias de crack evidenciou o grande número de parceiros sexuais e a prática de relações sexuais sem proteção, além do sexo em troca de drogas ou de dinheiro para adquiri-las¹⁸⁷.

A RD ganhou maior destaque e ampliou sua abrangência com o reconhecimento da disseminação do vírus da imunodeficiência humana (HIV) – que leva à síndrome da imunodeficiência adquirida (Aids) – e do vírus da hepatite C, entre e a partir dos usuários de drogas injetáveis. O programa de distribuição e troca de seringas estimula o não compartilhamento de seringas, a fim de minimizar a possibilidade de os usuários causarem danos a si próprios e a outros¹⁸⁸.

¹⁸³ INTERNATIONAL HARM REDUCTION ASSOCIATION. **O que é redução de danos?** Uma posição oficial da Associação Internacional de Redução de Danos (IHRA). London, 2010.

¹⁸⁴ SHELDON, T. More than a quick fix. **BMJ**, v. 336, n. 7635, p. 68–69, 2008.

¹⁸⁵ BRASIL. Ministério da Saúde. **Manual de redução de danos**. Brasília, DF, 2001.

¹⁸⁶ AMATO, L. et al. An overview of systematic reviews of the effectiveness of opiate maintenance therapies: available evidence to inform clinical practice and research. **Journal of Substance Abuse Treatment**, v. 28, n. 4, p. 321–329, 2005.

¹⁸⁷ NAPPO, A. S. et al. **Comportamento de risco de mulheres usuárias de crack em relação às DST/ AIDS**. São Paulo: Centro Brasileiro de Informações sobre Drogas Psicotrópicas, 2004.

¹⁸⁸ ELIAS, L. A.; BASTOS, F. I. Public health, harm reduction and the prevention of blood-borne and sexually transmitted infections: a review of the core concepts and their implementation in Brazil. **Ciência & Saúde Coletiva**, v. 16, n. 12, p. 4721–4730, 2011.

No Brasil, em 1989, foi implantado o primeiro Programa de Troca de Seringas (PTS) em Santos. Entretanto, foi embargado judicialmente pelo Ministério Público do Estado de São Paulo, por ter sido interpretado como estímulo ao consumo de drogas. Em 1995, o PTS foi de fato implantado em Salvador por meio da parceria entre o Centro de Estudos e Tratamento em Atenção ao Uso de Drogas (Cetad), a Escola de Medicina e a Universidade Federal da Bahia, com o apoio dos governos estadual e municipal¹⁸⁹.

O programa de RD foi um primeiro passo de aproximação da saúde pública com a população de UDI e contemplou também a distribuição de hipoclorito de sódio – para realizar a desinfecção de seringas e agulhas contaminadas –, de preservativos, além de orientações sobre a droga (qualidade e quantidade) e as formas e os locais de tratamento. O compromisso com a saúde pública e com os direitos humanos é o princípio norteador das políticas de RD¹⁸³.

Uma política de RD eficaz deve começar pelo diagnóstico da situação-problema, a partir do qual se elaboram as ações necessárias. Três perguntas precisam ser feitas e respondidas pelos envolvidos no projeto de RD, sejam eles políticos, gestores de políticas públicas, comunidades, pesquisadores, redutores de danos, sejam os usuários de drogas, levando em consideração os fatores de vulnerabilidade como idade e gênero¹⁸³.

- Quais são os riscos específicos e as consequências associadas ao uso de cada tipo de droga?
- O que causa esses riscos e quais as possíveis consequências?
- O que pode ser feito para reduzir esses riscos e suas consequências?

As respostas, que levarão a políticas e ações específicas, precisam ser fortemente baseadas em evidência científica, além de serem custo-efetivas, ou seja, devem levar a medidas pragmáticas, factíveis, seguras, de baixo custo e alto impacto na saúde do indivíduo e da coletividade e devem ser de fácil implantação¹⁸³.

Com grande frequência, a maior urgência das políticas de RD é manter os usuários de drogas vivos e protegidos de sequelas ou danos irreparáveis. Apesar de a abstinência ser de difícil alcance em alguns casos, é considerada pelas políticas de RD como uma opção desejável dentro de toda uma hierarquia de ações a serem implantadas. Os direitos humanos dos usuários de drogas devem ser preservados. Entre esses direitos, também estão incluídos o direito aos benefícios dos avanços da ciência, bem como ao melhor padrão de atendimento de saúde possível¹⁸³.

Algumas vezes, de maneira intencional ou não, algumas práticas, leis e políticas públicas para o controle do uso de drogas podem contribuir para aumentar os riscos e os problemas decorrentes do uso, por exemplo, a criminalização do uso da substância, a discriminação do usuário, e as leis e políticas públicas restritivas. As melhores políticas de RD são construídas com debate, processo consultivo e diálogo aberto¹⁸³.

¹⁸⁹ FONSECA, E. M. et al. Syringe exchange programs in Brazil: preliminary assessment of 45 programs. *Cadernos de Saúde Pública*, v. 22, n. 4, p. 761-770, 2006.

Tabagismo e redução de danos

Indústria do tabaco e indústria farmacêutica x políticas de controle do tabagismo

Por RD em tabagismo entende-se a utilização de várias categorias e subcategorias de abordagens, como a cessação visando à abstinência, a troca por outros produtos derivados do tabaco que sejam menos prejudiciais à saúde, o uso de medicação com nicotina a fim de reduzir o uso ou os danos causados pelo tabaco e a mudança de comportamento, visando à redução do consumo (Quadro 7)¹⁹⁰. Alguns autores citam que, embora haja poucas evidências sobre o uso em longo prazo da TRN, parece ser improvável o surgimento de maiores efeitos adversos à saúde se comparado à manutenção do tabagismo. Esses autores defendem que, para competir com o tabaco de forma eficiente, faz-se necessário tornar a TRN mais acessível do que os cigarros^{191.192}. Ressalta-se que, até o presente momento, o uso de TRN é preconizado apenas para a cessação abrupta e completa do tabagismo, não sendo recomendado o uso perpétuo³⁹.

O presente capítulo versa sobre a RD nas questões relacionadas à troca do cigarro regular por outros produtos derivados do tabaco supostamente menos prejudiciais à saúde. No próximo capítulo, a discussão será focada na substituição do cigarro regular pelo DEF como uma forma de tratamento à dependência de nicotina.

Quadro 7 - Categorias de abordagens para RD em tabagismo¹⁹⁰

Categoria	Subcategorias	Descrição
Cessação/ abstinência	Prevenção, cessação: desassistida, com assistência comportamental, com TRN, com outros medicamentos	Métodos para estabelecer ou manter a abstinência de produtos do tabaco
Produtos do tabaco	Cigarros <i>light</i> , dispositivos de engenharia de tabaco (Eclipse® e Accord®), DEF, cigarros com tabaco modificado, cigarros de tabaco sem nicotina, tabaco modificado não produtor de fumaça	Uso de produtos do tabaco em maneiras ou formas que sejam <i>supostamente*</i> menos prejudiciais
Medicação	TRN, outros medicamentos, redução do metabolismo da nicotina, produtores de efeito sensorial, quimioprofilaxia	Produtos farmacêuticos com o objetivo de reduzir o uso ou os danos do tabaco
Mudança comportamental	Redução do tabagismo sem produtos	Mudanças no comportamento para reduzir os danos

Fonte: Adaptado de Shiffman et al.¹⁹⁰.

*Grifo nosso.

¹⁹⁰ SHIFFMAN, S. et al. Tobacco harm reduction: Conceptual structure and nomenclature for analysis and research. **Nicotine & Tobacco Research**, v. 4, suppl. 2, p. S113–S129, 2002.

¹⁹¹ LE HOUZEC, J.; AUBIN, H. J. Pharmacotherapies and harm-reduction options for the treatment of tobacco dependence. **Expert Opinion on Pharmacotherapy**, v. 14, n. 14, p. 1959–1967, 2013.

¹⁹² GRAY, N.; BOYLE, P. The future of the nicotine-addiction market. **The Lancet**, v. 362, n. 9387, p. 845–846, 2003.

A indústria do tabaco, no passado, tinha o conhecimento de que os fumantes preferiam um cigarro menos prejudicial à saúde ao invés de parar de fumar. Naquela época, comercializou os cigarros *light* ou com baixos teores de alcatrão e usou os termos “redução de risco”, “fumar e saúde”, “minimização do risco” ou “redução das substâncias nocivas”^{193,194} “Os fumantes inclinados a largar o tabagismo podem ser desestimulados, ou pelo menos mantidos mais tempo no mercado... Um cigarro menos irritante é um caminho...” (Documento da B&W, de 1986)¹⁹⁵.

Entre 1999 e 2001, o Institute of Medicine foi comissionado pelo FDA a estudar a viabilidade da RD para o tabagismo e lançou o relatório *Clearing the Smoke*. As empresas transnacionais do tabaco coincidentemente passaram a usar o termo RD a partir de 1999 e, com mais frequência, em 2000¹⁹⁴. Trabalhos acadêmicos que abordam a RD passam a ser comentados pela indústria do tabaco, que se oferece “a trabalhar com a comunidade de saúde pública e com os reguladores para alcançar uma redução do impacto do uso do tabaco na saúde pública”¹⁹⁶.

Documentos secretos revelaram que a BAT considerava a RD como uma grande oportunidade de explorar a imagem de empresa parceira e socialmente responsável, sendo improvável que fosse identificada como adversária, com o objetivo de enfraquecer as políticas de controle do tabagismo¹⁹⁷.

O National Institute for Health and Care Excellence (Nice)¹⁹⁸ alerta que a nicotina inalada pelo fumo de tabaco tem um alto potencial de adição e que as toxinas e as substâncias cancerígenas encontradas no fumo do tabaco são as principais causadoras de doenças e mortes. Preconiza que a melhor maneira de prevenir as doenças tabaco-relacionadas e as mortes é por meio da cessação pela parada abrupta. Entretanto, afirma existir outras formas de reduzir os danos causados pelo tabagismo, mesmo que envolvam a persistência no uso da nicotina. Nesses casos, estão inseridos os tabagistas altamente dependentes de nicotina que não são capazes ou não desejam parar de fumar de uma só vez; os que desejam parar, mas sem abrir mão do uso da nicotina; e os que desejam reduzir a quantidade que fumam. Para esse grupo de fumantes, o Nice recomenda abordagens de RD, que podem incluir ou não a utilização temporária ou em longo prazo de produtos licenciados contendo nicotina. As recomendações abrangem também a sensibilização e o aconselhamento sobre a venda e o fornecimento desses produtos licenciados contendo nicotina; a distribuição de materiais de autoajuda e apoio comportamental; além da educação e formação de profissionais. Ressaltam que suas recomendações não se aplicam aos cigarros com teores reduzidos, tabaco não produtor de fumaça ou quaisquer outros produtos que contenham tabaco, principalmente para as grávidas e para os serviços de maternidade.

¹⁹³ ALIANÇA DE CONTROLE DO TABAGISMO. **O veredicto final**: trechos do processo Estados Unidos x Philip Morris. São Paulo: ACTBr, 2008.

¹⁹⁴ PEETERS, S.; GILMORE, A. B. Understanding the emergence of the tobacco industry’s use of the term tobacco harm reduction in order to inform public health policy. **Tobacco Control**, 2014.

¹⁹⁵ 566628004-8083 at 8015 (US 20940).

¹⁹⁶ WILLIAMSON, J.; PROCTOR, C. Should the health community promote smokeless tobacco (Snus): comments from British American Tobacco. **PLoS Med**, v. 4, n. 10, p. e300, 2007.

¹⁹⁷ FOOKS, G. J. et al. Corporate social responsibility and access to policy elites: an analysis of tobacco industry documents. **PLoS Med**, v. 8, n. 8, 2011.

¹⁹⁸ NATIONAL INSTITUTE FOR HEALTH AND CARE EXCELLENCE (Reino Unido). **Smoking**: harm reduction. London: Nice, 2013.

A Action on Smoking and Health (ASH)¹⁹⁹ tem posicionamento semelhante à Nice no que diz respeito à população-alvo para a redução de danos, mas defende que os cigarros eletrônicos sejam regulados, pois “liberam nicotina, sem as toxinas nocivas encontradas na fumaça do tabaco, sendo uma alternativa mais segura para fumar”. Afirma não existirem provas que os cigarros eletrônicos sejam uma porta de entrada para a iniciação das crianças e dos jovens ao tabagismo, pelo menos na Grã-Bretanha.

Farsalinos e Polosa⁶⁶ defendem os cigarros eletrônicos como um produto revolucionário para a redução de danos. Afirmam que, apesar do vapor semelhante à fumaça, não há a combustão encontrada nos cigarros regulares e causadora de inúmeras doenças, representando, dessa forma, uma oportunidade histórica para salvar milhões de vidas e reduzir, de maneira significativa, a carga de doenças relacionadas ao tabagismo em todo o mundo.

Vale lembrar que, no passado, a indústria do tabaco lançou os revolucionários cigarros Kent[®] com filtro de micronite, nos quais depois foram encontrados níveis elevados de substâncias cancerígenas, como o amianto e as fibras de crocidolita, que desencadearam uma epidemia de asbestose, câncer de pulmão e mesotelioma entre os trabalhadores da fábrica onde esses filtros eram produzidos²⁰⁰.

Outros exemplos de tentativas fracassadas de produtos para a RD em tabagismo foram o Eclipse[®] e o Accord[®], que se utilizavam de uma reengenharia, a fim de diminuir os níveis de nitrosaminas e de outras substâncias tóxicas por meio da redução da pirólise ou da combustão¹⁹⁰. Pesquisas revelaram que esses produtos aumentavam substancialmente a exposição ao monóxido de carbono e a outras substâncias tóxicas, não se mostraram eficazes em reduzir os danos à saúde decorrentes do consumo de tabaco, além de introduzirem um novo risco ao tabagista, qual seja, a inalação de fibras de vidro^{191,201,202}. O contato com essa substância desencadeia intensa coceira na pele com erupção e inchaço, e coceira também nos olhos. A inalação causa irritação da cavidade nasal e da garganta, e a exposição repetida pode desencadear sangramento nasal²⁰³.

Grana, Benowitz e Glantz⁶³ ponderam ser razoável supor que, se os fumantes atuais mudassem completamente dos cigarros convencionais para os DEF, haveria uma redução na carga de doença causada pela dependência da nicotina. Entretanto, alertam que a evidência disponível no momento, embora limitada, aponta que o maior objetivo dos usuários de DEF é a redução do consumo dos cigarros regulares, o que detêm ou atrasa a cessação, além de desencadear altos níveis de dupla utilização (cigarro eletrônico e cigarro regular). As altas taxas de dupla utilização podem resultar em maior carga total para a saúde pública e, possivelmente, o aumento do risco individual.

¹⁹⁹ ACTION ON SMOKING AND HEALTH. **Electronic cigarettes (also known as vapourisers)**. Disponível em: <http://www.ash.org.uk/files/documents/ASH_715.pdf>. Acesso em: 15 mar. 2016.

²⁰⁰ LONGO, W. E.; RIGLER, M. W.; SLADE, J. Crocidolite asbestos fibers in smoke from original kent cigarettes. **Cancer Research**, v. 55, n. 11, p. 2232-2235, 1995.

²⁰¹ FAGERSTRÖM, K. O. et al. Randomised trial investigating effect of a novel nicotine delivery device (Eclipse) and a nicotine oral inhaler on smoking behaviour, nicotine and carbon monoxide exposure, and motivation to quit. **Tobacco Control**, v. 9, n. 3, p. 327-333, 2000.

²⁰² PAULY, J. L. et al. Glass fiber contamination of cigarette filters: an additional health risk to the smoker? **Cancer Epidemiology Biomarkers & Prevention**, v. 7, n. 11, p. 967-979, 1998.

²⁰³ NEW JERSEY DEPARTMENT OF HEALTH. **Right to know hazardous substance fact sheet: fibrous glass**, New Jersey: Trenton: Right to Know Program, 2007.

Dados da Suécia, onde uma grande percentagem de homens jovens usa *snus*, revelam que a prevalência do tabagismo é menor do que em outros países europeus, e as taxas de câncer de pulmão são acentuadamente menores se comparadas a outros países¹⁹¹. Entretanto Marlatt e Donovan²⁰⁴ afirmam que a RD no tratamento do tabagismo, quer seja pelo uso de produtos com exposição potencialmente reduzida, pelos produtos de tabaco com baixo risco (tabaco sem fumaça), quer seja pelas técnicas comportamentais que visam à redução do número de cigarros fumados por dia, ainda permanece muito controversa, especulativa e polêmica. Alertam que os profissionais de saúde e os formuladores e reguladores de políticas públicas precisam ter respostas claras a duas perguntas:

- Qual o efeito de se adotar um produto específico com exposição potencialmente reduzida sobre o risco na saúde do usuário?
- Qual o efeito sobre a população como um todo em relação a considerar esse produto mais seguro e aumentar a quantidade de novos fumantes e/ou minar os esforços para alcançar a abstinência entre os atuais fumantes, ocasionando um dano maior?

Segundo os autores, até a presente data, a viabilidade das estratégias de redução de danos em relação ao tabagismo ainda são muito complexas e arriscadas. Até que essas perguntas sejam clara e adequadamente respondidas, as controvérsias e os riscos permanecerão²⁰⁴.

Fox e Cohen²⁰⁵ convidam a comunidade de controle do tabagismo a refletir sobre as vantagens e as desvantagens de três questões relacionadas à RD:

- A busca da RD no tabagismo é um objetivo ético?
- Quais as considerações éticas sobre RD em tabagismo face a face com as empresas farmacêuticas?
- Quais as considerações éticas sobre RD em tabagismo face a face com as empresas do tabaco?

Em seguida, os autores discorrem sobre algumas reflexões analógicas, baseadas no relatório do Institute of Medicine, sobre as estratégias de redução de danos em tabagismo comparadas a outras situações e abordagens. Sobre o objetivo ético da RD, questionam se seria o fornecimento de agulhas descartáveis, por meio de programas de troca de seringas, análogo a disponibilizar tabaco aquecido ao invés de tabaco em combustão; ou se a metadona para dependentes de heroína é análoga à TRN em longo prazo para os dependentes de nicotina²⁰⁵. Os autores refletem que esse caminho seria como admitir que, mesmo com todos os esforços atuais, não se é possível alcançar os objetivos em relação à prevenção e ao tratamento do tabagismo. Seria acreditar que um grupo significativo de indivíduos são recalcitrantes, impermeáveis às mensagens de saúde pública e incapazes de parar de fumar, e que os programas de prevenção e os tratamentos eficazes não vão alcançar todos os fumantes²⁰⁵. Alertam que, de um modo geral, os insucessos estão relacionados

²⁰⁴ MARLATT, G. A; DONOVAN, D. M. **Prevenção de recaída**: estratégias de manutenção no tratamento de comportamento adictivos. 2. ed. Porto Alegre: Artmed, 2009.

²⁰⁵ FOX, B. J.; COHEN, J. E. Tobacco harm reduction: A call to address the ethical dilemmas. **Nicotine & Tobacco Research**, v. 4, suppl 2, p. S81-S87, 2002.

à falha em implementar, de forma sistemática, as recomendações da diretriz²⁰⁶. Fiore et al²⁰⁷, na diretriz de tratamento do tabagismo de 2000, ressalta que “não há evidência suficiente para apoiar uma recomendação sobre estratégias de redução de danos”. Fox e Cohen²⁰⁵ questionam se não seria muito cedo para desistir, perder a esperança em tratar a maioria dos tabagistas, se seria ético investir tempo, energia e recursos no desenvolvimento e teste de novas estratégias de redução de danos quando as estratégias conhecidas e eficazes não foram totalmente implementadas. Os autores seguem analisando as questões relacionadas à RD em tabagismo e a ética com as empresas farmacêuticas que, até a presente data, são parceiras no esforço de promover a cessação do tabagismo por meio da comercialização das TRN e da bupropiona. Entretanto, no futuro, essas empresas, por terem fins lucrativos, podem ser impulsionadas a promover esses ou novos produtos como de redução de danos, o que poderia colocá-las em desacordo e em um conflito ético com a saúde pública²⁰⁵.

Outra análise feita versa sobre a RD e a ética com as empresas do tabaco, um tema complexo e delicado. Os autores afirmam que qualquer empresa que desenvolva um produto mais seguro estará propensa a ter uma vantagem significativa sobre os seus concorrentes no mercado de vendas. Face a essa possibilidade, é provável que a comunidade de controle do tabagismo tenha de enfrentar a perspectiva de avaliar esse produto com todas as questões éticas envolvidas, como o patrocínio de fóruns de discussão científica e o recrutamento de cientistas de reputação para rever ou apoiar o trabalhos financiados pela indústria, que, em geral, são recebidos com desprezo e vistos como inaceitáveis por muitos profissionais ligados ao controle do tabagismo. Cabe lembrar que existe um movimento para que os editores da revista recusem a publicação de artigos científicos baseados em pesquisa patrocinada pela indústria do fumo. Essa cautela toda se deve ao fato de que qualquer colaboração, cumplicidade ou aquiescência da comunidade de saúde pública com a indústria do tabaco resultaria no aumento da sua credibilidade perante a população, podendo desencadear um aumento na prevalência de fumantes ou reduzir o número de cessação, dificultando, prejudicando e colocando em risco a confiabilidade das ações das políticas de saúde pública, que têm objetivos diametralmente opostos aos da indústria do tabaco²⁰⁵.

Gartner et al.²⁰⁸ advertem que a RD, no que diz respeito ao uso do *snus* e, mais recentemente, em relação ao envolvimento das empresas transnacionais do tabaco na fabricação, propaganda e venda dos cigarros eletrônicos, tem dividido a comunidade científica da saúde pública.

Peeters e Gilmore¹⁹⁴ previnem sobre os cuidados a serem tomados para que o debate sobre a RD, em relação à nicotina pura e aos cigarros eletrônicos, não permita que as empresas transnacionais do tabaco entrem novamente na arena política da qual foram excluídas pelo art. 5.3 da CQCT que versa “Sobre a proteção das políticas públicas de saúde para o controle do tabaco dos interesses comerciais ou outros interesses da indústria do tabaco”^{9,194}.

²⁰⁶ COFFIELD, A. B. et al. Priorities among recommended clinical preventive services. **American Journal of Preventive Medicine**, v. 21, n. 1, p. 1-9, 2001.

²⁰⁷ FIORE, M. C. et al. **Treating tobacco use and dependence: 2000 update. clinical practice guideline**. Rockville, MD: U.S. Department of Health and Human Services. Public Health Service, 2000.

²⁰⁸ GARTNER, C. E. et al. Should the health community promote smokeless tobacco (snus) as a harm reduction measure? **PLoS Med**, v. 4, n. 7, p. e185, 2007.

Revisão sistemática da Cochrane sobre cigarros eletrônicos

A Cochrane Collaboration publicou, em dezembro de 2014, a *Electronic cigarettes for smoking cessation and reduction*. *Cochrane Database of Systematic Reviews*²⁰⁹. O estudo teve por objetivo principal analisar os resultados sobre o uso dos cigarros eletrônicos como ferramenta para ajudar as pessoas que fumam a alcançar a abstinência em longo prazo e, como objetivo secundário, avaliar a sua eficácia no auxílio na redução do consumo de cigarros em pelo menos 50% dos níveis basais, bem como a avaliação de ocorrência de eventos adversos associados ao seu uso.

A revisão da Cochrane²⁰⁹ identificou 589 registros não duplicados, além de mais cinco registros identificados por meio da triagem de referências nos artigos identificados por buscas eletrônicas. Todos os registros foram examinados e os textos completos dos 68 estudos potencialmente relevantes foram recuperados. Dois eram resumos de congressos e foi feito contato com os autores dos documentos para obter o texto completo. Após a triagem do texto completo, foram excluídos 39 artigos, pois, na maioria dos estudos, os participantes usaram os cigarros eletrônicos por menos de uma semana, ou porque o relatório do estudo não continha nenhuma informação sobre cessação, redução ou eventos adversos. Os estudos transversais, com dados coletados em um único momento, também foram excluídos, de acordo com o protocolo, pela incapacidade de se controlar algumas variáveis de confusão e pelo viés de memória. Restaram 29 registros, representando 13 estudos concluídos (18 registros) e nove ensaios em curso (11 registros) (Figura 14).

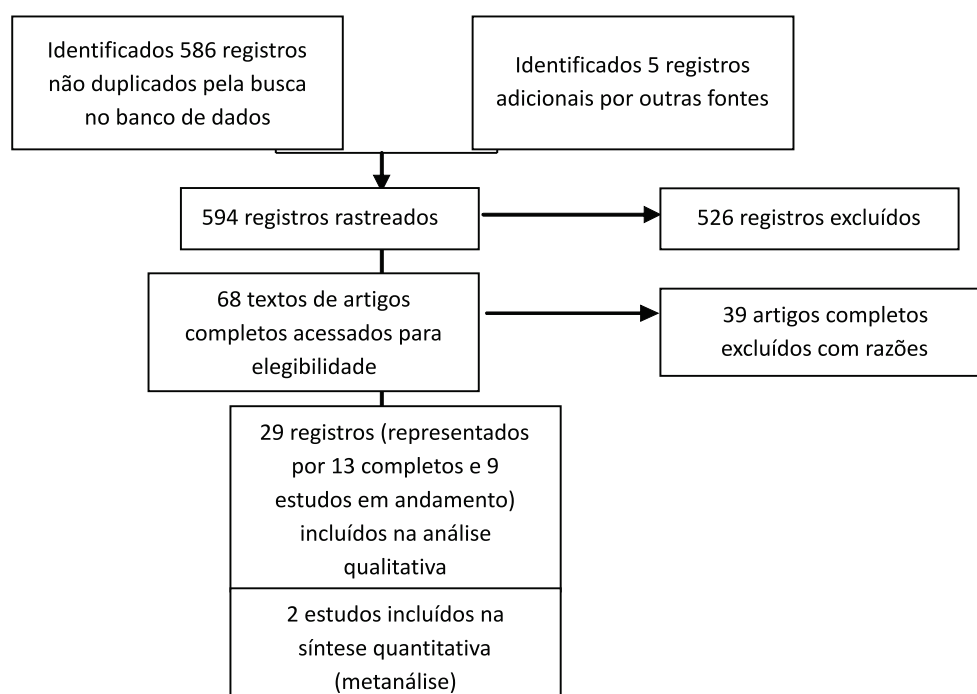


Figura 14 - Diagrama de fluxo do estudo da *Electronic cigarettes for smoking cessation and reduction*. *Cochrane Database of Systematic Reviews*²⁰⁹

Fonte: Produzido pela organizadora.

²⁰⁹ MCROBBIE, H. et al. *Electronic cigarettes for smoking cessation and reduction*. In: COCHRANE DATABASE OF SYSTEMATIC REVIEWS. [s.l.]: John Wiley & Sons, 2014.

Os estudos concluídos incluem dois ensaios clínicos randomizados e dez estudos prospectivos de coorte, que descrevem as mudanças no comportamento dos fumantes ao longo do tempo, os eventos adversos, ou ambos²⁰⁹.

Dos resultados encontrados na revisão sistemática da Cochrane sobre o uso dos cigarros eletrônicos e a redução de danos à saúde - redução do consumo

Os resultados encontrados e publicados na revisão da Cochrane sobre a redução do consumo de cigarros foram baseados em estudos com o uso de cigarros eletrônicos com *versus* sem nicotina (placebo), e em estudos com cigarros eletrônicos com nicotina *versus* TRN. Os dados foram extraídos da dicotomização dos resultados dos estudos selecionados para análise, que mostravam a proporção de participantes que não conseguiram parar de fumar, mas conseguiram uma redução no consumo de cigarros maior ou igual a 50% comparada ao tempo zero dos estudos. Os participantes que estavam abstinentes não foram incluídos no grupo de redução de 50% ou mais, sendo, portanto, removidos do denominador de cada braço do estudo no cálculo do RR. Os resultados, apresentados a seguir, estão classificados em ensaios clínicos randomizados (ECR) e estudo de coorte²⁰⁹.

Dos resultados dos ensaios clínicos randomizados

O ensaio Ascend, de Bullen et al.¹⁵⁹, analisou a diferença na proporção de pessoas que conseguiram uma redução de 50% ou mais no consumo de cigarros. Foram feitas comparações entre os usuários de cigarros eletrônicos com nicotina *versus* cigarros eletrônicos sem nicotina (placebo), entretanto o resultado revelou uma significância estatística limítrofe (RR 1,31, IC 95% 1,00 - 1,70)^{209,210} (Tabela 1).

A análise de outro estudo obteve uma proporção significativamente maior na redução do consumo de cigarro. A comparação foi entre usuários de cigarros eletrônicos *versus* usuários de adesivos de nicotina. O resultado revelou que, entre os que usaram cigarros eletrônicos, a redução no consumo de cigarro foi de 50% ou mais (57% *versus* 41%; RR 1,41, IC 95% 1,20 - 1,67) (Quadro 13)²⁰⁹.

No geral, os usuários de cigarros eletrônicos com nicotina reduziram o consumo em uma média de 9,7 (erro padrão - SE, do inglês, *standard error* 0,4) cigarros por dia, em comparação com uma redução de 7,7 (SE 0,4) entre os usuários de adesivo ($p = 0,002$). Nesse estudo, os participantes que autorrelataram ter conseguido a abstinência foram convidados a realizar um teste de monóxido de carbono (CO) no ar exalado, sendo assim, os autorrelatos de mudanças no consumo de cigarros não foram validados de forma objetiva²⁰⁹.

O ensaio Eclat, de Caponnetto et al.¹⁶⁰, constatou que 25,5% dos usuários de cigarros eletrônicos com nicotina contra 16% dos usuários de cigarros eletrônicos placebo alcançaram 50% ou mais de redução do tabagismo em um ano (RR 1,30, IC 95% 0,70 - 2,44). Entretanto, não ficou claro para os revisores se esse estudo destinava-se a combinar a análise de dois braços de cigarros

²¹⁰ BULLEN, C. et al. Study protocol for a randomised controlled trial of electronic cigarettes versus nicotine patch for smoking cessation. *BMC Public Health*, v. 13, p. 210, 2013.

eletrônicos ou não, pois, no cálculo do tamanho da amostra, os autores compararam cigarros eletrônicos com e sem nicotina, mas os resultados não foram apresentados dessa forma^{209,211} (Tabela 5).

Os revisores descobriram, por ocasião da análise conjunta dos dados autorreferidos de redução do consumo dos dois estudos, que totalizaram 612 participantes, que o uso de cigarros eletrônicos com nicotina foi associado a uma probabilidade bem maior de redução, chegando à metade do consumo de cigarros quando comparado aos grupos de cigarros eletrônicos placebos (RR 1,31, IC 95% 1,02 - 1,68)²⁰⁹ (Tabela 7).

Dos resultados dos estudos de coorte

Em fumantes que estavam desmotivados a parar de fumar, um terço (32,5%) obteve redução sustentada de 50% ou mais, por pelo menos de 30 dias a seis meses, reduzindo para 27,5% tanto aos 18 quanto aos 24 meses²¹². Em seis meses, os que conseguiram reduzir o consumo cortaram o consumo médio de cigarro de 25 intervalo interquartil (IQ) [(IQ = Q3-Q1) 20 - 30] para 6 IQ [5 - 6], e o CO de 18 IQ [14 - 33] ppm a 8 IQ [6-11] ppm. Ambas as mudanças foram estatisticamente significativas (P <0,001 e P = 0,001, respectivamente). Mudanças semelhantes também foram observadas entre os redutores com 24 meses de seguimento (consumo de cigarros: 24 IQ [19 - 27,5] para 4 IQ [4 - 5], P = 0,003; CO: de 24 IQ [17 - 36,5] para 10 IQ [8,5 - 12] ppm, P = 0,006)^{209,212}.

Metade (7 de 14) da coorte de fumantes com esquizofrenia conseguiu uma redução sustentada de 50% ou mais por pelo menos de 30 dias a 12 meses²¹³. Dentro desse grupo, o consumo diário de cigarros médio foi reduzido de 30 IQ [30 - 60] para 15 IQ [10 - 20] (P = 0,018), e o CO, de 32 IQ [22 - 39] para 17 IQ [11 - 20] ppm (P = 0,028)^{209,213}.

Na coorte de fumantes com asma, a média de consumo de cigarro diminuiu, ao longo de um período de 12 meses, de 21,9 para 1,7 (P <0,001) em todos os usuários, e de 22,4 para 3,9 (P <0,001) nos usuários duais (cigarro regular e eletrônico)^{209,214}.

Em uma coorte de pessoas recrutadas da atenção primária que estavam tentando parar de fumar²¹⁵, 27,1% dos participantes conseguiram uma redução de 50% ou mais em seis meses^{209,215}.

Etter²¹⁶ não relatou nenhuma mudança significativa no consumo de cigarros entre os valores iniciais e após um ano de seguimento em pessoas que fumaram cigarro eletrônico e cigarro regular, tanto no início quanto no seguimento^{209,216}.

²¹¹ CAPONNETTO, P. et al. Efficiency and safety of an electronic cigarette (ECLAT) as tobacco cigarettes substitute: a prospective 12-month randomized control design study. **PLoS ONE**, v. 8, n. 6, 2013.

²¹² POLOSA, R. et al. Effect of an electronic nicotine delivery device (e-Cigarette) on smoking reduction and cessation: a prospective 6-month pilot study. **BMC public health**, v. 11, p. 786, 2011.

²¹³ CAPONNETTO, P. et al. Impact of an electronic cigarette on smoking reduction and cessation in schizophrenic smokers: a prospective 12-month pilot study. **International Journal of Environmental Research and Public Health**, v. 10, n. 2, p. 446-461, 2013.

²¹⁴ POLOSA, R. et al. Effect of smoking abstinence and reduction in asthmatic smokers switching to electronic cigarettes: evidence for harm reversal. **International Journal of Environmental Research and Public Health**, v. 11, n. 5, p. 4965-4977, 2014.

²¹⁵ ELY, J. **Evaluation of the use of electric cigarettes in a rural smoking cessation program**. Greeley: University of Northern Colorado, 2013.

²¹⁶ ETTER, J. F.; BULLEN, C. A longitudinal study of electronic cigarette users. **Addictive Behaviors**, v. 39, n. 2, p. 491-494, 2014.

Grana²¹⁷ não encontrou associação entre uso de cigarro eletrônico e mudanças no consumo de cigarros no tempo zero e com um ano de seguimento^{209,217}. Choi²¹⁸ não registrou diferença na mudança do consumo de cigarros entre a quantidade inicial e um ano de seguimento entre fumantes que tinham usado cigarro eletrônico no início do estudo e os que não tinham. No entanto, os revisores citam que dados relevantes sobre o uso de cigarro eletrônico durante o período de acompanhamento não foram relatados. Esses dois estudos^{217,218} não relataram o teor de nicotina usado no cigarro eletrônico, portanto os dados apresentados precisam ser interpretados com cautela. Além disso, o estudo de Choi²¹⁸ não definiu claramente a classificação utilizada em relação à frequência do uso de cigarro eletrônico, uma limitação muito comumente encontrada em vários estudos de coorte^{209,218}.

Os estudos, de um modo geral, também não foram claros sobre as razões dos participantes para o uso de cigarros eletrônicos (por exemplo, como parte de uma tentativa de cessação, por curiosidade em utilizar um novo produto, para ser usado em locais em que não podem fumar). Outros fatores importantes também não foram levados em consideração (por exemplo, o nível de dependência) em suas análises. Sabe-se da dificuldade de estabelecer uma associação temporal, que é inerente a todo o estudo transversal, sendo assim o nexos de causalidade não pode ser inferido²⁰⁹.

Os dados referentes à redução do consumo de cigarros estão resumidos no Tabela 8.

Tabela 5 - Comparação de redução do tabagismo; desfecho: cigarro eletrônico de nicotina *versus* placebo de cigarros eletrônicos - abstinentes excluídos

Estudo ou subgrupo	Experimental n/N	Controle n/N	RR M-H, fixed, IC 95%	Peso	RR M-H, fixed, IC 95%
Bullen et al. ²¹⁰	165/268	33/70		77,0%	1,31 [1,00; 1,70]
Caponnetto et al. ²¹¹	29/178	12/96		23,0%	1,30 [0,70; 2,44]
Total (IC 95%)	446	166		100,0%	1,31 [1,02; 1,68]
Total de eventos: 194 (experimento), 45 (controle) Heterogeneidade: $\text{Chi}^2 = 0,00$, $\text{df} = 1$ ($P = 1,00$); $I^2 = 0,0\%$ Teste do efeito global: $Z = -2,09$ ($P = 0,037$) Teste para diferenças entre os subgrupos: não aplicável					

Fonte: Adaptado de McRobbie et al.²⁰⁹.

Legenda: M-H: Mantel - Haenszel.

²¹⁷ GRANA, R. A.; POPOVA, L.; LING, P. M. A longitudinal analysis of electronic cigarette use and smoking cessation. *JAMA internal medicine*, v. 174, n. 5, p. 812-813, 2014.

²¹⁸ CHOI, K.; FORSTER, J. L. Beliefs and experimentation with electronic cigarettes: a prospective analysis among young adults. *American Journal of Preventive Medicine*, v. 46, n. 2, p. 175-178, 2014.

Tabela 6 - Comparação: redução do tabagismo; desfecho cigarro eletrônico de nicotina *versus* TRN - abstinentes excluídos

Estudo ou subgrupo	Experimental n/N	Controle n/N	RR M-H, fixed, IC 95%	RR M-H, fixed, IC 95%
Bullen et al. ²¹⁰	165/268	12/278	*	1,41 [1,20; 1,67]

0,01 0,1 1 10 100

Favorável TRN Favorável cigarros eletrônicos de nicotina

Fonte: Adaptado de McRobbie et al.²⁰⁹.

Legenda: M-H: Mantel - Haenszel.

Tabela 7 - Redução do tabagismo

Desfecho ou título do subgrupo	Nº de estudos	Nº de participantes	Método estatístico	Magnitude do efeito
Cigarro eletrônico de nicotina <i>versus</i> placebo de cigarro eletrônico (abstinentes excluídos)	2	612	RR (M-H, fixed, IC 95%)	1,31 [1,02; 1,68]
Cigarro eletrônico de nicotina <i>versus</i> TRN (abstinentes excluídos)	1		RR (M-H, fixed, IC 95%)	Total não selecionado

Fonte: Adaptado de McRobbie et al.²⁰⁹.

Legenda: M-H: Mantel-Haenszel.

Sumário da redução do consumo

Tabela 8 - Resumo da proporção de participantes que alcançaram uma redução de 50% ou mais de consumo de base cigarro: estudos de coorte

Estudo	Fumantes motivados ou não para a cessação	Intervenção <i>versus</i> controle	% redução do consumo de cigarros de ≥ 50% na linha de base			
			6 meses	12 meses	18 meses	24 meses
Caponnetto ²¹¹	Sem motivação para cessação	Cigarros eletrônicos com nicotina		50% (7/14)		
Ely ²¹⁵	Motivados para a cessação	Cigarros eletrônicos com nicotina*	27% (13/48)			
Polosa et al. ²¹²	Sem motivação para cessação	Cigarros eletrônicos com nicotina	33% (13/40)		28% (11/40)	28% (11/40)

Fonte: Adaptado pela organizadora de McRobbie et al.²⁰⁹.

*Todos os participantes (n = 48) usaram cigarro eletrônico, mas 16 também usaram bupropiona e dois usaram vareniclina.

Dos resultados encontrados na revisão sistemática da Cochrane sobre o uso dos cigarros eletrônicos e a redução de danos à saúde - efeitos adversos

A revisão da Cochrane incluiu seis estudos de coorte prospectivos de curto prazo que relataram efeitos adversos e dois ensaios clínicos randomizados (ECR). Os revisores ressaltam que esses estudos não foram incluídos na análise do desfecho dos fumantes, no que diz respeito à redução ou à cessação, em função do curto período de seguimento²⁰⁹.

Humair e Tango²¹⁹ conduziram um estudo de coorte prospectivo, envolvendo 17 participantes (todos fumantes altamente dependentes, 82% com doença mental), recrutados a partir de um serviço ambulatorial de um hospital universitário na Suíça, que optou por usar um cigarro eletrônico para ajudá-los na cessação ou na redução do consumo de cigarros. A TRN ou vareniclina foram usadas em algum momento por 59% dos participantes, além dos cigarros eletrônicos. Esse estudo apenas relata que os participantes não apresentaram qualquer efeito adverso^{209,219}.

McRobbie et al.²²⁰ recrutaram 40 fumantes que desejavam parar de fumar, a partir de anúncios colocados em jornais gratuitos de Londres. Os integrantes do estudo participaram de uma sessão inicial, uma semana antes da data da parada. No dia da parada, os participantes receberam cigarros eletrônicos de primeira geração da marca Green Smoke' com cartuchos com 2,4% de nicotina. Inicialmente, foram fornecidos dois cartuchos por dia, seguido de fornecimento ajustado ao uso real. Os participantes assistiram a sessões semanais de acompanhamento por quatro semanas e receberam suporte comportamental padronizado. A cada sessão, eram colhidos os dados referidos do consumo de cigarros e realizada a mensuração de CO, a coleta de urina para as dosagens da cotinina e do ácido S-(hidroxipropil)-mercaptúrico (3-HPMA), - principal metabólito da acroleína (agente cancerígeno presente na fumaça do cigarro e no vapor de alguns cigarros eletrônicos segundo Bein e Leikauf²²¹) - foram realizadas no início do estudo e na quarta semana após a data da parada. Há uma preocupação de que as pessoas que usam cigarros eletrônicos e estão expostas à fumaça possam ter uma relação de níveis mais elevados de acroleína do que os que fumam sozinhos. Das 33 pessoas que completaram as quatro semanas de seguimento, 16 eram usuárias exclusivas de cigarros eletrônicos e 17 faziam uso duplo. Ambos os grupos mostraram uma diminuição significativa no 3-HMPA em ng/mg de creatinina (usuários de cigarros eletrônicos: 1.623 [desvio padrão (DP) 850] para 343 [DP 178], P <0,001; usuários duplos: 2.443 [DP 1105] para 969 [DP 807], P <0,001. Os níveis de CO (ppm) também mostraram uma diminuição significativa ao longo do tempo nos dois grupos (nos usuários de cigarros eletrônicos: 15 [DP 8] para 3 [DP 2] ppm, P <0,001; nos usuários duplos: 23 [DP 11] para 11 [DP 8] ppm, P = 0,001). A cotinina urinária (ng/mg creatinina) também diminuiu em ambos os grupos (nos usuários de cigarros eletrônicos: 1.073 [DP 832] para 889 [DP 959], P = 0,486; nos usuários duplos: 2.203 [DP 1734] para 1.227 [DP 679], P = 0,001)^{209,220,221}.

²¹⁹ HUMAIR J. P.; TANGO R. Can e-cigarette help patients to reduce or stop smoking in primary care practice? *Journal of General Internal Medicine*, v. 29, n. S480, 2014.

²²⁰ MCROBBIE, H. et al. Effects of the use of electronic cigarettes with and without concurrent smoking on acrolein delivery POS4-33. In: SOCIETY FOR RESEARCH ON NICOTINE AND TOBACCO, 20. Seattle: [s.n.], 2014.

²²¹ BEIN, K.; LEIKAUF, G. D. Acrolein: a pulmonary hazard. *Molecular Nutrition & Food Research*, v. 55, n. 9, p. 1342-1360, 2011.

No estudo de Nides et al.²²², foram recrutados 29 fumantes, em boa saúde, que não pretendiam reduzir ou parar de fumar nos próximos 30 dias. O objetivo do estudo foi investigar a disponibilização/entrega de nicotina e o potencial para redução ou cessação do tabagismo. Os participantes receberam um suprimento de cigarros eletrônicos descartáveis para 10 dias da marca NJOY King Bold, contendo 26 mg de nicotina, e foram orientados a usá-los *ad libitum* por uma semana. No final da semana, 25 participantes voltaram para a clínica, depois de pararem de fumar e de usar cigarros eletrônicos por 12 horas. Os 25 participantes realizaram duas séries, com uma hora de intervalo, de 10 tragadas no seu cigarro eletrônico, seguidas das medidas da nicotina plasmática, da frequência cardíaca, do CO e dos sintomas de abstinência. Doze participantes que usaram cigarro eletrônico *ad libitum* durante uma semana experimentaram 15 efeitos adversos, sendo que um apresentou irritação da garganta classificada como leve^{209,222}.

Dados sobre a evolução da função respiratória foram fornecidos no estudo de Polosa et al.²¹⁴. Em cada visita, os participantes eram avaliados por meio da história e do exame clínico, além da reavaliação da aderência e da eficácia do tratamento. Foram obtidas informações sobre o controle da asma (usando o *Juniper's Asthma Control Questionnaire*); sobre o número de exacerbações desde a consulta de acompanhamento anterior (definida como um aumento nos sintomas respiratórios, requerendo um curto período de uso de corticosteroides orais ou parenterais); foram realizadas também medidas de espirometria, do fluxo expiratório durante a metade da capacidade vital forçada, e de testes de provocação brônquica para a avaliação da hiperresponsividade com metacolina (somente alguns participantes). Nesse estudo retrospectivo, não houve evidência de dano nos fumantes com asma que se tornaram usuários regulares de cigarros eletrônicos. Pelo contrário, houve melhorias significativas no controle da asma e nas medidas de função pulmonar e da hiperresponsividade das vias aéreas, tanto entre os usuários de cigarros eletrônicos (n = 10) quanto nos usuários duplos (n = 8), durante o período de acompanhamento de 12 meses. Houve uma ligeira diminuição no número de exacerbações de asma, mas isso não foi estatisticamente significativo (1,17 - 0,78, P = 0,153)^{209,214}.

Van Staden et al.²²³ recrutaram 15 fumantes saudáveis, que consumiam pelo menos 10 cigarros por dia, de um hospital militar na África do Sul. Cada um dos participantes recebeu um cigarro eletrônico da marca Twisp e Go com 18 mg/ml de nicotina. Foi solicitado que usassem esse dispositivo e parassem de fumar por duas semanas. A pressão sanguínea, o pulso, a carboxihemoglobina arterial e venosa, e a saturação sanguínea do oxigênio foram medidas no tempo zero e em duas semanas de seguimento, nos 13 participantes que compareceram em ambas as sessões. Depois de duas semanas de uso dos cigarros eletrônicos, foi observado que 54% dos participantes (7/13) referiram redução da expectoração, comparado com o início do estudo, enquanto 31% (4/13) relataram um aumento. As mudanças na expectoração também poderiam ser secundárias à cessação do tabagismo (a maioria também relatou uma melhora no paladar, no olfato e um aumento do apetite). Um participante saiu do estudo em razão de dor de cabeça e febre, mas não ficou claro se esse fato foi relacionado com o uso do cigarro eletrônico ou não. Os fumantes que

²²² NIDES, M. A. et al. Nicotine blood levels and short-term smoking reduction with an electronic nicotine delivery system. *American journal of health behavior*, v. 38, n. 2, p. 265-274, 2014.

²²³ VAN STADEN, S. R. et al. Carboxyhaemoglobin levels, health and lifestyle perceptions in smokers converting from tobacco cigarettes to electronic cigarettes. *South African Medical Journal*, v. 103, n. 11, p. 865-868, 2013.

passaram a usar cigarros eletrônicos tiveram uma melhora significativa na saturação de oxigênio no sangue (de 96,15% [DP 1,76] para 97,49% [DP 1,34]; com aumento de 1,34%, IC 95% 0,60 - 2,08; P = 0,002) e redução dos níveis de carboxi-hemoglobina arterial (1,95%; IC 95% 0,47 - 3,44; P = 0,01) e venoso (1,87%; IC 95% 0,38 - 3,36; P = 0,02)^{209,223}.


O estudo de Bullen et al.²¹⁰ (Ascend) também avaliou os efeitos adversos do uso de cigarros eletrônicos. Entre as pessoas que foram seguidas durante seis meses, 44,4% dos participantes do braço que usou cigarros eletrônicos com nicotina não relataram nenhum efeito adverso em comparação com 44,7% e 45,6% que usaram o adesivo e o cigarro eletrônico placebo, respectivamente²¹⁰. As diferenças não foram estatisticamente significativas (nicotina *versus* cigarro eletrônico placebo: RR 0,97, IC 95% 0,71 - 1,34, Tabela 9; cigarros eletrônicos de nicotina *versus* adesivo; RR 0,99, IC 95% 0,81 - 1,122, Tabela 10)²⁰⁹.

O ensaio Eclat de Caponnetto et al.²¹¹ não encontrou diferença na frequência de efeitos adversos, entre os três grupos, durante os três ou 12 meses de seguimento. Os cinco efeitos adversos mais frequentemente relatados no início do estudo foram: tosse (26%), boca seca (22%), falta de ar (20%), irritação da garganta (17%) e dor de cabeça (17%). Exceto a irritação na garganta, em todos os grupos, a frequência de eventos adversos diminuiu significativamente ao longo do tempo^{209,211}.

Resumo dos efeitos adversos

Nenhum dos ECR e dos estudos de coorte relataram eventos adversos graves que fossem considerados plausíveis de serem relacionados ao uso de cigarros eletrônicos. Um ECR forneceu dados sobre a proporção de participantes que experimentou qualquer evento adverso. Embora a proporção de participantes nos braços do estudo que apresentaram eventos adversos tenha sido semelhante, os intervalos de confiança são largos (cigarros eletrônicos *versus* cigarros eletrônicos placebo RR 0,97, IC 95% 0,71-1,34, Tabela 9; cigarros eletrônicos *versus* adesivo de nicotina RR 0,99, IC 95% 0,81-1,22, Tabela 5). O outro ECR não relatou nenhuma diferença estatisticamente significativa na frequência de eventos adversos em três ou 12 meses de seguimento entre os usuários de cigarros eletrônicos e dos grupos de cigarros eletrônicos placebo, e mostrou que, em todos os grupos, a frequência de eventos adversos (com exceção de irritação na garganta) diminuiu significativamente ao longo do tempo²⁰⁹.


Tabela 9 - Comparação eventos adversos; desfecho - proporção de participantes que relataram efeitos adversos: cigarros eletrônicos de nicotina *versus* placebo de cigarros eletrônicos

Estudo ou subgrupo	Experimental n/N	Controle n/N	RR M-H, fixed, IC 95%	RR M-H, fixed, IC 95%
Bullen et al. ²¹⁰	107/241	26/57		0,97 [0,71; 1,34]
			0,01 0,1 1 10 100	
			Favorável cigarros eletrônicos de placebo	Favorável cigarros eletrônicos de nicotina

Fonte: Adaptado pela organizadora de McRobbie et al.²⁰⁹.

Legenda: M-H: Mantel - Haenszel.

Tabela 10 - Comparação eventos adversos; desfecho - proporção de participantes que relataram efeitos adversos: cigarros eletrônicos de nicotina *versus* TRN

Estudo ou subgrupo	Experimental n/N	Controle n/N	RR M-H, fixed, IC 95%	RR M-H, fixed, IC 95%
Bullen et al. ²¹⁰	107/241	96/215		0,99 [0,81; 1,22]
			0,01 0,1 1 10 100	
Favorável cigarros eletrônicos de nicotina			Favorável TRN	

Fonte: Adaptado de McRobbie et al.²⁰⁹.

Legenda: M-H: Mantel - Haenszel.

Viéses encontrados e grau da qualidade da evidência dos estudos

Os estudos selecionados na revisão da Cochrane²⁰⁹, segundo os autores, possuem vieses e, portanto, precisam ser analisados com cautela. Vieses de detecção, de atrito e de relatórios foram detectados nos estudos de Bullen et al.²¹⁰, de McRobbie et al.²²⁰ e de Nides et al.²²². Nos estudos de Humair e Tango²¹⁹ e de Polosa et al.²¹⁴, existem dúvidas sobre a presença de viés de atrito e de outros vieses, sendo que, no primeiro estudo, os autores questionam também a presença de viés de relatório. Os estudos de Van Staden et al.²²³ e Polosa et al.²¹² apresentaram vieses de detecção e de atrito. No estudo de Caponnetto et al.²¹¹, foram encontrados cinco dos sete tipos de vieses (de seleção do tipo sequência; de alocação e de sigilo de alocação; de performance; de detecção e de atrito), e, no estudo de Bullen et al.²¹⁰, foram encontrados seis do total de sete vieses analisados pelos revisores, ou seja, todos os do estudo do Caponnetto et al.²¹¹ acrescidos do viés de relatório. Os estudos de Choi²¹⁸, Etter²¹⁶ e Grana²¹⁷ apresentaram vieses de performance e de detecção, sendo que o estudo de Grana²¹⁷ apresentou também o viés de atrito²⁰⁹. Esse viés foi observado também tanto no estudo de Ely²¹⁵ quanto no de Caponnetto et al.²¹³, sendo que esse apresentou também o viés de detecção²⁰⁹ (Quadro 8).

Em relação à classificação dos estudos sobre a redução do consumo quanto ao grau da qualidade da evidência, os dois ECR sobre o uso do cigarro eletrônico com nicotina *versus* cigarros eletrônicos sem nicotina (placebo) foram classificados como de baixa qualidade em decorrência da falta de eficácia no fornecimento de nicotina pelo cigarro eletrônico usado no estudo, e também em razão do pequeno número de eventos (menor que 300) em cada braço. O único estudo sobre cigarro eletrônico com nicotina *versus* TRN foi classificado como de muito baixa qualidade em função de motivos indiretos (ineficácia na disponibilização de nicotina pelo DEF) e pelo fato de ser somente um estudo, com um número pequeno de eventos em cada braço, o que ocasionou o rebaixamento na classificação em dois níveis²⁰⁹ (Quadro 8).

O grau de qualidade da evidência dos estudos de coorte sobre os efeitos adversos foi baixo, pois seis dos oito estudos incluídos foram considerados com alto risco de viés e com alto grau de imprecisão dos dados fornecidos, pois apenas um estudo revelou os resultados da comparação entre cigarros eletrônicos e TRN²⁰⁹ (Quadro 8).

Conclusão dos principais resultados sobre a redução do consumo e sobre os efeitos adversos

Os resultados encontrados na revisão sobre a redução do consumo de cigarro evidenciou que o cigarro eletrônico contendo nicotina foi significativamente mais eficaz quando comparado ao cigarro eletrônico sem nicotina (placebo) e também significativamente mais eficaz do que os adesivos de nicotina para ajudar os fumantes na redução do consumo em 50% ou mais. Entretanto, os revisores ressaltam que a redução não foi confirmada por meio da medida de dados bioquímicos, que deverão ser incluídos em estudos futuros²⁰⁹.

Apesar de os estudos de coorte com intervenção evidenciarem que a dupla utilização (cigarros eletrônicos e cigarros regulares) pode incentivar a redução do tabagismo, e que não houve evidência que o duplo uso possa minar a intenção de cessação por parte do tabagista, a qualidade da prova dos dois ECR foi categorizada como de baixa qualidade, em razão do pequeno número de ensaios em que se baseou²⁰⁹ (Quadro 8).

Nenhum dos estudos incluídos relatou eventos adversos graves que pudessem ser relacionados ao uso de cigarros eletrônicos, bem como nenhum estudo detectou aumento significativo nos eventos adversos entre os usuários de cigarros eletrônicos. Os eventos adversos mais comumente relatados foram irritação na boca e na garganta, independentemente da marca de cigarro eletrônico usada, podendo inferir ser um problema do produto. Esses efeitos adversos comuns são causados pelo propilenoglicol e pela nicotina, que tem um sabor (quente ou picante) característico. Apesar do ECR de Caponnetto et al.²¹¹ ter medido os eventos adversos, na linha de base e durante toda a duração do estudo, revelou-se uma redução ao longo do tempo de sintomas de doenças respiratórias como a tosse e a falta de ar. Esse desfecho secundário pode ser decorrente das mudanças do tabagismo no fumante²⁰⁹ (Quadro 8).

Há a preocupação de o uso duplo expor os fumantes a maiores riscos à saúde, entre eles um nível de nicotina mais elevado. Segundo Russel²²⁴, os fumantes mantêm estáveis seus níveis de nicotina no sangue. Mesmo que recebam nicotina de outra fonte, no caso dos cigarros eletrônicos, talvez possam reduzir o consumo de nicotina por meio do cigarro regular, com redução da inalação e absorção da fumaça e das toxinas. O estudo de McRobbie et al.²²⁰ foi o único, até o momento, que demonstrou bioquimicamente uma redução significativa de cotinina, de CO no ar exalado, e da dosagem urinária de 3-HMPA²⁰⁹.

Até a presente data, existem poucos estudos publicados sobre a redução de danos com o uso de cigarros eletrônicos no enfoque quer da redução do consumo quer da redução dos efeitos adversos à saúde. Os revisores ressaltam que a escassez de material à época da seleção dos estudos limitou a força das conclusões, não sendo possível a elaboração de muitas análises previstas no desenho do estudo em função da insuficiência de dados²⁰⁹.

Os estudos existentes sobre os efeitos adversos à saúde foram classificados como de baixo grau de qualidade de evidência, em razão do alto e frequente risco de viés e pela imprecisão dos dados. Somente um estudo forneceu dados sobre a comparação de cigarros eletrônicos com nicotina comparado à TRN²⁰⁹ (Quadro 8).

²²⁴ RUSSELL, M. A. H. Nicotine intake and its control over smoking. In: WONNACOTT, S.; RUSSELL, M. A. H.; STOLERMAN, I. (Ed.). **Nicotine psychopharmacology: molecular, cellular and behavioural aspects**. London: Oxford University Press, 1990. p. 374-418.

Como são poucos estudos que não foram replicados, esses não podem, portanto, ter validação externa, o que limita a tomada de decisões por parte dos gestores e dos *experts* em saúde pública, em especial sobre as políticas de controle do tabagismo.

Baseado na revisão da Cochrane, pode-se afirmar, até a presente data, ser precoce qualquer liberação ou estímulo ao uso de cigarro eletrônico como uma alternativa menos prejudicial à saúde dos fumantes.

Quadro 8 - Resumo do risco de viés: revisão do julgamento dos autores sobre cada item de risco de viés para cada um dos estudos incluídos

	Geração sequência de alocação (viés de seleção)	Sigilo de alocação (viés de seleção)	Cegamento dos participantes e dos investigadores (viés de performance)	Cegamento dos resultados avaliados (viés de detecção)	Dados sobre o controle dos desfechos incompletos (viés de atrito)	Relatório seletivo dos desfechos (viés de relatórios)	Outros vieses
Bullen et al. ²¹⁰	+	+	+	+	+	+	?
Caponnetto et al. ²¹¹	+	+	+	+	+	?	?
Caponnetto et al. ²¹³	-	-	-	+	+	?	?
Choi ²¹⁸	-	-	+	+	?	?	?
Ely ²¹⁵	-	-	-	-	+	?	-
Etter ²¹⁶	-	-	+	+	-	?	?
Grana ²¹⁷	-	-	+	+	+	?	?
Humair e Tango ²¹⁹	-	-	-	-	?	?	?
McRobbie et al. ²²⁰	-	-	-	+	+	+	?
Nides et al. ²²²	-	-	-	+	+	+	?
Polosa et al. ²¹²	-	-	-	+	+	?	?
Polosa et al. ²¹⁴	-	-	-	-	?	-	?
Van Staden et al. ²²³	-	-	-	+	+	?	?

Fonte: Adaptado de McRobbie et al.²⁰⁹.

Tabela 11 - Resumo das conclusões sobre redução e efeitos adversos para as principais comparações, segundo *Electronic cigarettes for smoking cessation and reduction. Cochrane Database of Systematic Review*²⁰⁹

Pacientes ou população: pessoas definidas como fumantes atuais na época da entrada no experimento, motivado ou não para a cessação						
Intervenção: cigarros eletrônicos contendo nicotina						
Comparação: cigarros eletrônicos de placebo ou TRN						
Desfecho	Riscos comparativos ilustrativos (IC 95%)		Efeito relativo (IC 95%)	Nº participantes (estudo)	Qualidade da evidência (grau)	Comentários
	Risco assumido ^a	Risco correspondente				
	Controle	Cigarros eletrônicos				
Redução Cigarros eletrônicos com nicotina vs cigarros eletrônicos placebo Proporção de participantes que alcançaram ≥ 50% de redução do consumo de cigarros na linha de base Seguimento: 6 - 12 meses	271 por 1.000	355 por 1.000 (277 - 455)	RR 1.31 (1,02 - 1,68)	612 (2 estudos)	Baixo ^{c,d}	Somente ECR são relatados aqui. Alguns dados de coorte foram disponibilizados, mas somente ECR forneceram dados de eficácia. Análise excluiu os abstinentes
Redução Cigarros eletrônicos com nicotina vs TRN Proporção de participantes que alcançaram ≥ 50% de redução do consumo de cigarros na linha de base Seguimento: 6 meses	435 por 1.000	614 por 1.000 (522 - 727)	RR 1.41 (1,20 - 1,67)	546 (1 estudo)	Muito baixo ^{e,e}	Como acima. Análise excluiu os abstinentes
Efeitos adversos Seguimento: 6 - 12 meses	Os dados do resumo não estão disponíveis. Nenhum dos estudos relatou qualquer efeito adverso grave relacionado ao uso de cigarros eletrônicos. Os ECR também não detectaram diferença significativa em relação aos efeitos adversos entre os grupos de intervenção e de controle. Os estudos de coorte encontraram, como efeito adverso mais frequentemente relatado pelos usuários e relacionados ao uso do cigarro eletrônico a irritação da boca e da garganta, que se dissiparam ao longo do tempo			1.090 (8 estudos- (2 ECR, 6 coorte)	Baixo ^{f,g}	

A base para o risco assumido (por exemplo, a mediana do grupo controle entre todos os estudos) é fornecida em notas de rodapé. O risco correspondente (e o seu intervalo de confiança de 95%) baseia-se no risco assumido no grupo de comparação e o efeito relativo da intervenção (e seu IC 95%).

Graus: grau de evidência do Grupo de Trabalho:

- Alta qualidade: é muito improvável que mais pesquisas mudem a confiança na estimativa do efeito
- Qualidade moderada: mais pesquisas são susceptíveis de ter um impacto importante sobre a confiança na estimativa de efeito e podem mudar tal estimativa
- Baixa qualidade: mais pesquisas são muito propensas a ter um impacto importante sobre a confiança na estimativa de efeito e é provável que altere a estimativa
- Muito baixa qualidade: existe muita incerteza sobre a estimativa

^aRisco assumido: calculado como de risco em grupos de controle

^bCigarro eletrônico placebo: refere-se a cigarro eletrônico que não contém nicotina

^cRebaixamento em um nível por motivos indiretos: o cigarro eletrônico usado no estudo de Bullen et al.²⁰⁶ não foi muito eficaz no fornecimento de nicotina

^dRebaixamento em um nível em razão da imprecisão: apenas dois estudos incluídos, pequeno número de eventos (<300) em cada braço

^eRebaixamento em dois níveis, em razão da imprecisão: apenas um estudo incluído, com pequeno número de eventos em cada braço

^fRebaixamento em razão do risco de viés: 6/8 estudos incluídos (estudos de coorte) considerados de alto risco de viés

^gRebaixamento em razão da imprecisão: apenas um estudo forneceu dados sobre a comparação de cigarros eletrônicos com nicotina contra a TRN

Fonte: Adaptado de McRobbie et al.²⁰⁹.

9. CIGARROS ELETRÔNICOS E TRATAMENTO DA DEPENDÊNCIA DE NICOTINA

Tratamentos existentes baseados em evidência científica (consensos)

83

Em 2008, Fiore et al.²⁰⁷ recomendaram fortemente aos profissionais de saúde que aconselhassem e encorajassem todos os pacientes fumantes a fazerem uma tentativa de cessação do tabagismo, utilizando tratamento farmacológico ou não. Atualmente, entre os tratamentos não farmacológicos, existem: os programas de autoajuda, com materiais impressos e informativos; o aconselhamento por telefone; a intervenção breve; o aconselhamento comportamental individual; a terapia comportamental em grupo e a intervenção em pacientes hospitalizados. Em todas essas formas de abordagem, é preconizado, como base do tratamento para a cessação do fumo, o uso da abordagem cognitivo-comportamental, técnica baseada no aconselhamento sistemático e prático, com foco na resolução de problemas por meio do treinamento e do desenvolvimento de habilidades e de competências comportamentais. Essa abordagem pode ser otimizada com a combinação da disponibilização de medicamentos não nicotínicos recomendados, como: a bupropiona (antidepressivo inibidor da ação noradrenérgica no SNC, que reduz a recaptção de serotonina, noradrenalina e dopamina nas sinapses); a vareniclina (agonista parcial do receptor de nicotina $\alpha 4\beta 2$); e as TRN nas formas de adesivo, goma, pastilha, inalador e spray nasal; exceto quando houver contraindicação ao uso do medicamento ou em populações específicas (grávidas, usuários de tabaco sem fumaça, fumantes leves e adolescentes), para as quais não há evidência científica suficiente da sua eficácia (Tabela 12).

No Brasil, segundo o INCA¹³, são considerados tratamento de primeira linha a TRN (goma e adesivo) e a bupropiona. Entre os medicamentos de segunda linha, assim denominados em função do menor número de estudos ou pela maior frequência de efeitos colaterais, existem a nortriptilina (antidepressivo tricíclico, com evidências de que aumenta as chances de parar de fumar) e a clonidina (anti-hipertensivo com ação agonista alfanoradrenérgica), que só devem ser utilizados após insucesso daqueles.

Tabela 12 – Metanálise: eficácia das taxas de abstinência para a combinação de aconselhamento e medicação *versus* medicação sozinha (n=18 estudos), segundo Fiore et al.²⁰⁷

Tratamento	Número de braços	Odds Ratio estimada (IC 95%)	Taxa de abstinência estimada (IC 95%)
Medicação sozinha	8	1,0	21,7
Aconselhamento e medicação	39	1,4 (1,2 - 1,6)	27,6 (25,0 - 30,3)

Para confirmar a segurança e a eficácia de novas drogas para o tratamento da dependência de nicotina, como a citisina e a dianiclina (agonista parcial dos receptores de nicotina), ainda são necessários estudos mais amplos²²⁵. Em relação às vacinas, apesar de existirem dezenas de

²²⁵ CAHILL, K. et al. Pharmacological interventions for smoking cessation: an overview and network meta-analysis. In: COCHRANE DATABASE OF SYSTEMATIC REVIEWS. [s.l.]: John Wiley & Sons, 1996.

tipos de cepas e de estudos, os resultados não são promissores até o presente momento. A base de ação de todas as vacinas é por meio do estímulo do sistema imunológico para a produção de anticorpos antinicotina, formando um complexo nicotina-anticorpo, incapaz ou com menor possibilidade de ultrapassar a barreira hematoencefálica, diminuindo assim o impacto e o estímulo do sistema de recompensa na presença da nicotina. Resultados dos estudos fase II e III não evidenciaram diferença nas taxas de abstinência dos usuários de vacinas em relação aos submetidos ao tratamento com placebo^{226,227}.

O número reduzido e a falta de qualidade de estudos sobre o uso de abordagens, como terapia de aversão (fumar rapidamente provocando náuseas), uso de piteiras, acupuntura, laserterapia, hipnoterapia, homeopatia, abordagem via telefone celular e internet, e programas de exercícios físicos, não permite, até a presente data, concluir sobre evidências suficientes de superioridade em relação ao tratamento da cessação do tabagismo quando comparado ao uso de placebo ou ao aconselhamento breve^{207,228}. Drogas como o acetato de prata, a lobelina (agonista parcial de nicotina), a naltrexona e naloxona (ansiolíticos e antagonistas opioides) também não apresentaram evidências de terem mais chances no desfecho final da cessação do tabagismo^{207,225}.

Abordagem cognitivo-comportamental

A abordagem cognitivo-comportamental, quando aplicada à cessação do tabagismo, tem quatro objetivos principais: preparar o fumante para soluções de seus problemas; estimular habilidades para resistir às tentações de fumar; preparar para prevenir a recaída; e preparar o fumante para lidar com o estresse¹³.

Segundo análise realizada em 2000 por Fiore et al.²⁰⁷, quanto maior o tempo dispensado na abordagem do tabagista, maior a taxa de cessação (Tabela 13).

Tabela 13 - Resultados das abordagens cognitivo-comportamentais, de acordo com a sua duração, segundo Fiore et al.²⁰⁷

Nível de contato	Número de braços	Odds Ratio estimada (IC 95%)	Taxa de abstinência estimada (IC 95%)
Nenhum contato	30	1,0	10,9
Aconselhamento mínimo (< 3 min)	19	1,3 (1,01-1,6)	13,4 (10,9-16,1)
Aconselhamento de intensidade baixa (3 - 10 min)	16	1,6 (1,2-2,0)	16,0 (12,8-19,2)
Aconselhamento maior de intensidade (>10 min)	55	2,3 (2,0-2,7)	22,1 (19,4-24,7)

²²⁶ TONSTAD, S. et al. Nicotine®, a nicotine vaccine, for relapse prevention: a phase II, randomized, placebo-controlled, multicenter clinical trial. *Nicotine & Tobacco Research: Official Journal of the Society for Research on Nicotine and Tobacco*, v. 15, n. 9, p. 1492-1501, 2013.

²²⁷ FAHIM, R. E. F.; KESSLER, P. D.; KALNIK, M. W. Therapeutic vaccines against tobacco addiction. *Expert Review of Vaccines*, v. 12, n. 3, p. 333-342, 2013.

²²⁸ HARTMANN-BOYCE, J. et al. Efficacy of interventions to combat tobacco addiction: Cochrane update of 2013 reviews. *Addiction*, v. 109, n. 9, p. 1414-1425, 2014.

O Consenso de 2001 do INCA¹³ sobre abordagem e tratamento do fumante recomenda dois tipos de abordagem ao tabagista: a breve/mínima e a básica. A primeira, com duração de 3 minutos, consiste em perguntar e avaliar, aconselhar e preparar. A segunda abordagem é a mais recomendada, pois contém a etapa do acompanhamento e tem duração que varia entre 3 e 5 minutos em média em cada contato com o fumante. É mais recomendada por ser custo-efetiva para a saúde pública.

Tratamentos visam à abstinência completa

O uso controlado ou reduzido de qualquer substância psicoativa é difícil de ser alcançado por um dependente químico. De fato, a maneira mais eficiente de reduzir os danos é, em primeiro lugar, não usar drogas, ou seja, iniciar a abstinência o mais precoce possível, e mantê-la de forma prolongada e duradoura. No tratamento da dependência química de nicotina, a abstinência é a meta principal, pois é sabido que o tabagismo ainda é a primeira causa evitável de incapacidades e mortes em todo o mundo¹⁹¹. A cessação completa pode resultar em substancial redução e até a quase completa eliminação das doenças tabaco-relacionadas, e a prevenção de novos danos à saúde, embora alguns riscos possam levar anos para desaparecer¹⁹⁰.

A maioria dos pacientes em tratamento de abuso e dependência de substâncias têm múltiplos e complexos problemas em muitos aspectos da vida, incluindo doenças físicas e mentais, ruptura de relacionamentos, habilidades sociais e vocacionais subdesenvolvidas ou deterioradas, desempenho prejudicado no trabalho ou na escola, e até problemas legais ou financeiros²²⁹.

As terapias comportamentais usadas nos programas de tratamento para dependentes químicos visam a motivar o paciente para as mudanças necessárias para alcançar a abstinência, como a construção de habilidades de fuga e enfrentamento para resistir ao uso das drogas, substituindo o consumo por atividades construtivas e gratificantes; melhorando a capacidade de enfrentar e resolver problemas e facilitando um melhor relacionamento interpessoal. Durante o tratamento, o usuário de droga é preparado para a possibilidade de recaídas, pelo entendimento da evitação e da prevenção dos perigosos gatilhos para a retomada do uso da substância. Aprender a reconhecer as situações ou os sentimentos que são potenciais riscos e como lidar com eles, por meio de planos de contingência, são fundamentais para a prevenção do lapso e da recaída, visando à abstinência sustentada²²⁹.

De acordo com a American Psychiatric Association²²⁹, são vários os estágios que o dependente químico passa durante o seu tratamento. Até que ele aceite que a abstinência é necessária e aceite que ele não tem controle sobre sua adicção, o plano de tratamento geralmente tenta minimizar os efeitos do uso e do abuso continuado. O aconselhamento em relação à redução de comportamentos de risco e a mudança nos padrões de vida, como a construção de novas relações com os amigos sem a presença da droga; a redução da quantidade e da frequência de consumo, com o objetivo de convencer o paciente de sua responsabilidade individual para tornar-se abstinente são etapas do tratamento. A abstinência total é fortemente associada a um prognóstico positivo a longo prazo.

²²⁹ CENTER FOR SUBSTANCE ABUSE TREATMENT. **Treatment Improvement Protocol (TIP)**. Rockville, MD: Substance Abuse and Mental Health Services Administration, 1997.

Segundo Marlatt e Donovan²⁰⁴, o controle do tabagismo tem como principal missão a redução da morbidade e da mortalidade em decorrência do seu uso, sendo a abstinência o principal meio, mas não o fim em si. No tratamento da dependência de nicotina, a permissividade com a manutenção de uns poucos cigarros é risco de retorno ao padrão de consumo anterior, de um modo geral mais intenso. Ressalta-se também que mesmo uns poucos e esporádicos cigarros continuam a expor o fumante a risco de doenças.

Perpetuação da dependência psicológica e comportamental com o uso dos cigarros eletrônicos

Dependência psicológica

O tabagismo e o motivo pelo qual se fuma estão fortemente associados a um fator intrínseco da personalidade que pode ser determinado pela busca de sensação por experiências novas, variadas e intensas ou pela necessidade de experimentar sensações excitantes e estimulantes²³⁰.

Um modelo teórico para a abordagem do problema da relação do tabagismo com os fatores de personalidade foi formulado em 1985²³¹. Fumantes com alto grau de neuroticismo na sua personalidade teriam maior reforço positivo com o cigarro em situações de estresse. Esse nada mais é do que a forma crônica da ansiedade manifesta por irritação e impaciência. Fumar passa a ser um novo comportamento desadaptado e aprendido que passa a fazer parte do novo repertório da vida do tabagista, a fim de minimizar as sensações negativas do estresse. Entre os fumantes com personalidade extrovertida, as situações entediantes levam à necessidade de estímulo da região do córtex cerebral, ocasionando o desejo de fumar. Portanto, o tédio e o estresse são duas classes de situações do cotidiano que podem desencadear o desejo de fumar²³². Por outro lado, o traço acentuado do fator conscienciosidade, caracterizado por perseverança e disciplina durante a infância, está inversamente relacionado ao tabagismo, haja vista que essas pessoas na idade adulta tendem a adotar comportamento de vida mais saudável²³³.

O engajamento dos adolescentes ao comportamento não saudável, como o tabagismo, pode se dar em função da alta impulsividade e da falta de importância dada às consequências, de curto e longo prazos, do seu ato. Não é uma regra, mas, de um modo geral, os fumantes tendem a ser mais ansiosos, impulsivos, extrovertidos, depressivos, com mais traços de neuroticismo em comparação ao não fumante e ao ex-fumante. Os fumantes com traços de personalidade mais característicos tanto do neuroticismo quanto da extroversão dão abertura às novas experiências e têm maior grau de dificuldade para alcançar a abstinência do cigarro, quando comparados aos fumantes com predominância na personalidade do fator conscienciosidade²³².

²³⁰ ZUCKERMAN, M.; KUHLMAN, D. M. Personality and risk-taking: common biosocial factors. **Journal of Personality**, v. 68, n. 6, p. 999-1029, 2000.

²³¹ COSTA, P. T.; MCCRAE, R. R. **The NEO Personality Inventory: Manual Form S and Form R**. [s.l.]: Psychological Assessment Resources, 1985.

²³² CARTON, S. et al. Relationships between sensation seeking and emotional symptomatology during smoking cessation with nicotine patch therapy. **Addictive Behaviors**, v. 25, n. 5, p. 653-662, 2000.

²³³ HAMPSON, S. E. et al. Conscientiousness, perceived risk, and risk-reduction behaviors: a preliminary study. **Health Psychology**, v. 19, n. 5, p. 496-500, 2000.

Dependência comportamental

Baseada em evidências científicas, a Terapia Cognitivo-Comportamental (TCC) é preconizada como um dos pilares, por ser a mais bem validada entre as abordagens psicoterápicas, no complexo tratamento da dependência química. Começou a ser utilizada pela primeira vez por Aaron Beck no tratamento da depressão. É composta por um conjunto de intervenções semiestruturadas e objetivas, orientadas para metas a serem alcançadas, levando em conta fatores cognitivos e comportamentais. A TCC visa a produzir mudanças nas crenças e nos pensamentos disfuncionais do usuário de substância psicoativa, com o objetivo de ajudá-lo na identificação das situações de alto risco para o uso da substância, propiciando que busque e opte por alternativas mais seguras para lidar com as situações desencadeadoras do desejo do consumo. O foco do tratamento é o auxílio no desenvolvimento de estratégias de fuga, seguidas do enfrentamento de situações que são um risco potencial para o uso. Acima de tudo, a TCC está concentrada no momento atual, ao invés de buscar causas no passado relacionadas ao uso. Fundamentada na teoria da aprendizagem social, entende como fundamental, no processo do tratamento, a solução de problemas, pela aquisição de novos comportamentos e pela mudança das crenças e dos pensamentos distorcidos, equivocados e supervalorizados responsáveis pelo comportamento de manutenção do uso da droga²³⁴.

O usuário de substância psicoativa deve ser treinado a quebrar e trocar seus pensamentos automáticos, por meio da elaboração de novos pensamentos e crenças alternativas para manejar a fissura e não cair na armadilha das crenças permissivas ou das justificativas para o uso da droga²³⁴.

O aprendizado e o desenvolvimento de habilidade social, para saber lidar com os sentimentos negativos, são considerados uma etapa fundamental e a principal dificuldade durante o tratamento do usuário de substância psicoativa. A consciência sobre si e sobre as suas ações é imprescindível no processo interacional, facilitando a prevenção e o controle do próprio comportamento. Durante esse processo, o usuário ou dependente precisa: aprender a ser assertivo; poder fazer e também aprender a receber críticas; aprender a recusar as drogas; saber dizer não; aprender a lidar com as frustrações inerentes à própria vida; aprender a adiar prazeres; saber enfrentar situações de riscos; aprender a lidar com a fissura de maneira correta e não por meio de mecanismos de compensação²³⁴.

Até onde foi verificado, há somente uma breve citação feita por Bertholon et al., na qual alerta que o uso de cigarro eletrônico, mesmo sem nicotina, perpetua o aspecto da dependência comportamental do tabagismo, sendo um fator de predisposição à recaída, quando comparado a tratamentos que não usam a inalação do cigarro²³⁵. O foco dos artigos é voltado à dependência física, denotando uma negligência à dependência psicológica e comportamental, dois importantes componentes do tripé da dependência de nicotina.

A revisão da Cochrane sobre cigarros eletrônicos²⁰⁹ levanta uma questão que precisa ser melhor estudada e discutida com muita cautela. Os autores citam que uma das limitações dos atuais tratamentos do tabagismo é que nenhum engloba adequadamente os aspectos sensoriais e comportamentais do

²³⁴ KNAPP, P. (Org.) **Terapia cognitivo-comportamental na prática psiquiátrica**. Porto Alegre: Artmed, 2004.

²³⁵ BERTHOLON, J. F. et al. Electronic cigarettes: a short review. **Respiration**, v. 86, n. 5, p. 433-438, 2013.

tabagismo, que os tabagistas perdem ao parar de fumar, como o ato de segurar um cigarro nas mãos, dar uma tragada etc. Segundo os revisores, os cigarros eletrônicos podem oferecer uma maneira de superar essa limitação ou perda, pois os fumantes parecem ter uma preferência por fumar cigarro em comparação com a obtenção de nicotina por outras vias, como no caso dos inaladores de nicotina. Parte dessa preferência está relacionada com a velocidade do impacto cerebral da nicotina. Estudos mostram que, mesmo quando a nicotina é administrada por via intravenosa, não fornece o mesmo nível de satisfação ou recompensa como o ato de tragar um cigarro^{236,237}.

Até a presente data, o que se preconiza, baseado em evidências científicas, como fundamental durante o tratamento do tabagismo é: rastrear a existência de transtornos ansioso e depressivo (comorbidades psiquiátricas mais frequentes), que devem ser adequadamente tratados; e propiciar a reflexão sobre a mudança nas crenças, nos pensamentos e nos comportamentos automáticos e disfuncionais relacionados ao uso do cigarro, visando à elaboração de estratégias de fuga e depois de enfrentamento das situações potencialmente de risco para fumar. Não há como tratar somente uma parte da dependência de nicotina sem incorrer no risco recorrente de insucesso terapêutico, que, por sua vez, pode levar a um cenário ainda pior, qual seja, o convencimento do tabagista da sua incapacidade de parar de fumar e a desistência do tratamento.

Um tabagista de um maço por dia, por 30 anos, terá repetido o ato de levar o cigarro à boca, tragar e exalar a fumaça por mais ou menos um milhão de vezes. Fumar é uma longa cadeia de ações comportamentais, como: localizar o maço de cigarro; retirar o cigarro do meio dos outros cigarros; leva-lo à boca; localizar o isqueiro/fósforo; levá-lo ao cigarro; produzir a chama; tragar o cigarro; sentir a fumaça na garganta; sentir seu paladar; liberar a fumaça pela narina ou pela boca; olhar o movimento da fumaça no meio ambiente. Todo esse ritual ajuda a desfocar a atenção do fumante, nem que seja por alguns minutos, do agente estressor. A esse efeito, adiciona-se a ação cerebral da nicotina, colaborando, no primeiro momento, para a redução da ansiedade. Na realidade, essa sensação é momentânea e completamente artificial, pois, ao final do ato de fumar, a ansiedade aumenta pela própria ação estimuladora da nicotina no cérebro e pelo estímulo gerador de ansiedade presente no meio ambiente que não foi modificado pelo ato de fumar. Depois de algum tempo, todo esse processo será repetido, a fim de evitar os sintomas incômodos e desagradáveis da síndrome de abstinência²³⁸.

Esse comportamento aprendido precisa ser modificado como parte do tratamento da dependência. Entende-se que o uso dos cigarros eletrônicos, no que diz respeito ao tratamento amplo e completo de dependência de nicotina, tende a perpetuar o comportamento repetitivo e automático envolto no ato de fumar, reforçando não só a dependência física (caso haja nicotina no cartucho), mas também, e principalmente, a dependência comportamental e psicológica.

O uso dos DEF não propicia que a autoavaliação e o automonitoramento sugeridos pela TCC sejam vivenciados. O fumante não adquire a consciência sobre a relação intrínseca do seu comportamento disfuncional e as situações do ambiente social. Portanto, ainda não foi provada

²³⁶ ROSE, J. E. et al. Dissociating nicotine and nonnicotine components of cigarette smoking. *Pharmacology, Biochemistry, and Behavior*, v. 67, n. 1, p. 71-81, 2000.

²³⁷ WESTMAN, E. C.; BEHM, F. M.; ROSE, J. E. Dissociating the nicotine and airway sensory effects of smoking. *Pharmacology, Biochemistry, and Behavior*, v. 53, n. 2, p. 309-315, 1996.

²³⁸ MUNDIM, M. M.; BUENO, G. N. Análise comportamental em um caso de dependência à nicotina. *Revista Brasileira de Terapia Comportamental e Cognitiva*, v. 8, n. 2, p. 179-181, 2006.

sua eficácia no processo de ajuda ao tabagista na reconstrução de habilidades para lidar com situações negativas, como angústia, estresse, tédio, e até mesmo nos momentos de alegria e celebração, quando o cigarro costuma estar presente.

Dos resultados encontrados na revisão sistemática da Cochrane sobre o uso dos cigarros eletrônicos no tratamento da dependência de nicotina

Parar de fumar está associado a grandes benefícios para a saúde. Apesar de a maioria dos fumantes desejar parar de fumar, poucos têm sucesso em longo prazo. Quase a metade dos que tentam parar sem apoio não conseguem, mesmo que por uma semana, e menos de 5% permanecem abstinentes por um ano após a parada²³⁹.

O apoio comportamental e os medicamentos, como os adesivos e as gomas, aumentam as chances de cessação, mas, mesmo com esse apoio adicional, as taxas de abstinência permanecem baixas em longo prazo^{240,241,242,243,244,245}.

Segundo a revisão sistemática da Cochrane, um candidato ideal para um produto de cessação do tabagismo seria o que não fizesse apenas o papel de auxiliar no alívio dos sintomas desagradáveis da abstinência de nicotina, mas também seria um substituto eficaz para o comportamento de fumar e para os rituais e as sensações que acompanham o tabagismo, mas sem os riscos à saúde associados à inalação da fumaça do tabaco²⁰⁹.

O único tratamento farmacêutico disponível que tem algumas dessas características é o inalador de nicotina. No entanto, o inalador não tem uma maior eficácia na cessação do que outro produto da TRN^{245,246}. Isso pode, em parte, dar-se em função do esforço considerável (por exemplo, de 20 minutos de tragada contínua) necessário para fornecer as concentrações de nicotina no sangue compatíveis com outras TRN²⁴⁷. A adesão para o uso correto do inalador é baixa quando comparada a outras terapias de reposição de nicotina²⁴⁶. Os cigarros eletrônicos proporcionam sensações semelhantes à do cigarro tradicional, pois fornecem percepções e sabor na faringe mais parecidas com o cigarro comum do que com o inalador de nicotina²⁴⁸.

²³⁹ HUGHES, J. R.; KEELY, J.; NAUD, S. Shape of the relapse curve and long-term abstinence among untreated smokers. *Addiction*, v. 99, n. 1, p. 29-38, 2004.

²⁴⁰ CAHILL, K.; STEAD, L. F.; LANCASTER, T. Nicotine receptor partial agonists for smoking cessation. *The Cochrane Database of Systematic Reviews*, v. 4, 2012.

²⁴¹ HUGHES, J. R. et al. Antidepressants for smoking cessation. *The Cochrane Database of Systematic Reviews*, v. 1, 2014.

²⁴² LANCASTER, T.; STEAD, L. F. Individual behavioural counselling for smoking cessation. *The Cochrane Database of Systematic Reviews*, n. 2, 2005.

²⁴³ STEAD, L. F.; LANCASTER, T. Group behaviour therapy programmes for smoking cessation. *The Cochrane Database of Systematic Reviews*, n. 2, 2005.

²⁴⁴ STEAD, L. F.; LANCASTER, T. Nicobrevin for smoking cessation. *The Cochrane Database of Systematic Reviews*, n. 2, 2006.

²⁴⁵ STEAD, L. F. et al. Nicotine replacement therapy for smoking cessation. *The Cochrane Database of Systematic Reviews*, v. 11, 2012.

²⁴⁶ HAJEK, P. et al. Randomized comparative trial of nicotine polacrilex, a transdermal patch, nasal spray, and an inhaler. *Archives of Internal Medicine*, v. 159, n. 17, p. 2033-2038, 1999.

²⁴⁷ SCHNEIDER, N. G. et al. The nicotine inhaler: clinical pharmacokinetics and comparison with other nicotine treatments. *Clinical Pharmacokinetics*, v. 40, n. 9, p. 661-684, 2001.

²⁴⁸ BARBEAU, A. M.; BURDA, J.; SIEGEL, M. Perceived efficacy of e-cigarettes versus nicotine replacement therapy among successful e-cigarette users: a qualitative approach. *Addiction Science & Clinical Practice*, v. 8, p. 5, 2013.

Estudos iniciais mostraram que as marcas de cigarros eletrônicos testadas disponibilizam teores de nicotina muito baixos para os usuários iniciantes^{92,249,250}. No entanto, os estudos sugerem que, mesmo na ausência de boa entrega de nicotina, essas marcas de cigarros eletrônicos podiam aliviar o desejo de fumar. Um estudo permitiu uma comparação de cigarro eletrônico com inalador de nicotina, embora seu objetivo principal fosse uma comparação dos cigarros eletrônicos com e sem nicotina. Resultados similares sobre o desejo de fumar, após a abstinência noturna, foram observados com 20 minutos de tragada no inalador e com 5 minutos de tragada no cigarro eletrônico⁹². Estudos em que a farmacocinética da nicotina foi medida tanto em fumantes veteranos de cigarros eletrônicos²⁵¹ quanto em iniciantes²⁵², observaram que, em alguns usuários de cigarros eletrônicos, os níveis de nicotina no sangue eram semelhantes aos alcançados com o cigarro.

Dos resultados dos ensaios clínicos randomizados para cessação do tabagismo

O estudo de Bullen et al.²¹⁰, que comparou o cigarro eletrônico com o adesivo, revelou não haver diferença significativa em seis meses de abstinência contínua, validada com a dosagem de monoximetria, entre os braços de tratamento (7,3%, 5,8% e 4,1%, com cigarro eletrônico com nicotina, adesivo e cigarro eletrônico sem nicotina, respectivamente). Os autores da revisão da Cochrane fizeram duas comparações. Na primeira, compararam as taxas de abstinência entre cigarro eletrônico com nicotina e placebo (7,3% versus 4,1%, RR 1,77; IC 95%: 0,54 - 5,77) (Tabela 14). A segunda comparação foi feita com as taxas de abstinência de nicotina entre os braços de cigarro eletrônico com nicotina e adesivo; essa análise também não evidenciou uma diferença significativa entre os braços (7,3% versus 5,8%, RR 1,26, IC 95% 0,68 - 2,34) (Tabela 15). Menos da metade de todos os participantes de todos os grupos tiveram abstinência sustentada (39,8%, 35,9%, e 35,6% no braço cigarro eletrônico com nicotina, adesivo e cigarro eletrônico sem nicotina, respectivamente)^{209,210}.

Caponnetto et al.²¹¹ conduziram ECR, por um ano, com 300 fumantes de meia-idade, altamente dependentes e sem intenção de parar de fumar nos próximos 30 dias. Os participantes foram randomizados para usar o cigarro eletrônico da marca Categoria - modelo 401 (não mais produzido) - com cartuchos descartáveis, contendo 7,2 mg de nicotina ou 0 mg de nicotina (placebo) durante 12 semanas. O terceiro braço usou cartuchos contendo 7,2 mg de nicotina por seis semanas, seguido de 5,2 mg de nicotina por mais seis semanas. As taxas de abstinência de pelo menos seis meses sem fumar foram validadas pela monoximetria. Os resultados foram maiores nos dois braços de cigarros eletrônico com nicotina (13% e 9%) em comparação com o grupo de

²⁴⁹ EISENBERG, T. Electronic nicotine delivery devices: ineffective nicotine delivery and craving suppression after acute administration. **Tobacco Control**, v. 19, n. 1, p. 87-88, 2010.

²⁵⁰ VANSICKEL, A. R. et al. A clinical laboratory model for evaluating the acute effects of electronic "cigarettes": nicotine delivery profile and cardiovascular and subjective effects. **Cancer Epidemiology Biomarkers & Prevention**, v. 19, n. 8, p. 1945-1953, 2010.

²⁵¹ VANSICKEL, A. R.; EISENBERG, T. Electronic cigarettes: effective nicotine delivery after acute administration. **Nicotine & Tobacco Research**, v. 15, n. 1, p. 267-270, 2013.

²⁵² VANSICKEL, A. R.; WEAVER, M. F.; EISENBERG, T. Clinical laboratory assessment of the abuse liability of an electronic cigarette. **Addiction**, v. 107, n. 8, p. 1493-1500, 2012.

cigarro eletrônico sem nicotina (placebo) (4%). Segundo os revisores, as taxas de abstinência foram superestimadas pelos autores, pois o tamanho da amostra ($n=300$) é insuficiente para detectar diferenças significativas. Os revisores combinaram os dois braços de cigarro eletrônico com nicotina, comparando-os ao grupo placebo. Concluíram que a diferença não foi estatisticamente significativa (11% *versus* 4%, RR 2,75, IC 95% 0,97 - 7,76)^{209,211} (Tabela 14).

Não foi observada também heterogeneidade significativa entre os estudos ($\text{Chi}^2 = 0,30$, $P = 0,58$; $I^2 = 0\%$), e os resultados combinados mostraram que o uso de cigarro eletrônico contendo nicotina foi associado a taxas de abstinência maiores se comparadas às do grupo placebo (RR 2,29, IC 95% 1,05 - 4,96)²⁰⁹ (Tabela 14).

Tabela 14 - Comparação cessação; desfecho: cigarro eletrônico com nicotina *versus* cigarro eletrônico sem nicotina (placebo)

Estudo ou subgrupo	Experimental n/N	Controle n/N	RR M-H, fixed, IC 95%	Peso	RR M-H, fixed, IC 95%
Bullen et al. ²¹⁰	21/289	3/73		47,3%	1,77 [0,54; 5,77]
Caponnetto et al. ²¹¹	22/200	4/100		52,7%	2,75 [0,97; 7,76]
Total (IC 95%)	489	173		100%	2,29 [1,05; 4,96]

0,01 0,1 1 10 100

Favorável placebo Favorável cigarros eletrônicos

Total de eventos: 43 (experimento), 7 (controle)

Heterogeneidade: $\text{Chi}^2 = 0,30$, $df = 1$ ($P = 0,58$); $I^2 = 0\%$

Teste do efeito global: $Z = -2,09$ ($P = 0,037$)

Teste para diferenças entre os subgrupos: não aplicável

Fonte: Adaptado de McRobbie et al.²⁰⁹.

Legenda: M-H: Mantel - Haenszel.

Tabela 15 - Comparação cessação; desfecho cigarro eletrônico com nicotina *versus* TRN

Estudo ou subgrupo	Experimental n/N	Controle n/N	RR M-H, fixed, IC 95%	RR M-H, fixed, IC 95%
Bullen et al. ²¹⁰	21/289	17/295		1,26 [0,68; 2,34]

0,01 0,1 1 10 100

Favorável TRN Favorável cigarros eletrônicos

Fonte: Adaptado de McRobbie et al.²⁰⁹.

Legenda: M-H: Mantel - Haenszel.

Dos resultados dos estudos de coorte para cessação do tabagismo

Polosa et al.²¹² conduziram um estudo de coorte para a cessação do tabagismo com 40 fumantes de meia-idade, trabalhadores de um hospital italiano, altamente dependentes e desmotivados para a cessação nos próximos 30 dias. As taxas de abstinência foram validadas pela dosagem de CO. No início do estudo, os participantes receberam cigarro eletrônico com cartuchos de nicotina de 7,4 mg, da marca Categoria, para quatro semanas, e foram instruídos a fumar *ad libitum* (até quatro cartuchos por dia). Não foram oferecidas orientações sobre cessação ou redução. Os participantes foram acompanhados em um, dois, três, seis, 18 e 24 meses, com registro de consumo de cigarro, dos efeitos colaterais, além da medida do CO. Cartuchos adicionais de cigarros eletrônicos poderiam ser solicitados nos meses um, dois e três do estudo. As taxas de abstinência foram de 22,5% em seis meses e 12,5% em dois anos (Tabela 16).

Caponnetto et al.²¹³ realizaram estudo com 14 fumantes internados em uma instituição psiquiátrica na Itália, altamente dependentes e com diagnóstico de esquizofrenia. Todos eram fumantes de pelo menos 20 cigarros por dia, tendo fumado pelo menos nos últimos 10 anos e sem intenção de parar de fumar. Os participantes foram vistos na linha de base e providos com cigarros eletrônicos com cartuchos de nicotina de 7,4 mg da marca Categoria, inicialmente para quatro semanas, e instruídos a usá-los *ad libitum* (até quatro cartuchos por dia). Nenhuma instrução sobre cessação ou redução foi fornecida. O acompanhamento foi realizado em um, dois, três, seis e 12 meses. Quanto ao consumo de cigarros, a monoximetria, os efeitos adversos, os sintomas positivos e negativos da esquizofrenia também foram medidos. Outra provisão de cartuchos de nicotina foi fornecida em um, dois e três meses. Em um ano de seguimento, 14% (2/14) atingiram abstinência, validada pela dosagem do CO exalado (Tabela 16).

Ely²¹⁵ recrutou 48 fumantes, que desejavam parar de fumar ou trocar os cigarros regulares por cigarros eletrônicos, entre 640 pacientes de uma única unidade de saúde da família no Colorado (Estados Unidos), que estavam registrados como fumantes atuais. A intervenção foi baseada no modelo transteórico dos cinco As (*ask, advise, assess, assist, arrange*), e os participantes foram informados do leque de opções de tratamento no início do programa. Foram fornecidas informações por escrito sobre os cigarros eletrônicos das marcas Cig blu e Smoke tip, sobre o custo, a disponibilidade e as opções de dosagem de nicotina. Todos os participantes usaram um cigarro eletrônico, sendo que 16 utilizaram também a bupropiona, e dois, a vareniclina. O acompanhamento foi realizado por telefone em duas semanas, um, três e seis meses após o início da intervenção. Os autores não forneceram os critérios de abstinência, nem as verificações das medidas bioquímicas. Após a conclusão do programa, que durou seis meses, 43,8% (21/48) dos participantes estavam abstinentes do tabagismo. Entre os 26 que usaram exclusivamente cigarros eletrônicos, 50% (n=13) estavam abstinentes, em comparação com 37,5% (6/16) dos que usaram cigarros eletrônicos e bupropiona e 100% (2/2) dos que usaram cigarro eletrônico e vareniclina (Tabela 16).

No estudo de Etter²¹⁶, não houve intervenção de tratamento. A população estudada foi composta por fumantes e usuários de cigarros eletrônicos que acessaram sites de venda ou de comunicação, ou fóruns *on-line* sobre cigarros eletrônicos. O inquérito foi aberto a todas as nacionalidades, sendo 34% dos entrevistados dos Estados Unidos, 24% da França, 8% do Reino

Unido, 6% da Suíça, e 28% de outros países. Trezentos e sessenta e sete participantes completaram o questionário inicial e também o inquérito de seguimento, após um ano. Nessa data, foram convidados a fornecer dados sobre o uso de cigarro eletrônico e sobre o comportamento de fumar. Desses participantes, 35 (10%) eram fumantes ocasionais ou diários de cigarros, e usuários diários de cigarros eletrônicos no início do estudo. As taxas de autorrelato de abstinência em um ano foram de 45,7% (16/35) entre os que responderam que usaram cigarros eletrônicos no tempo zero do estudo (Tabela 16).

Grana²¹⁷ conduziu uma pesquisa longitudinal *on-line*, na qual recrutou 949 fumantes atuais de cigarro (59% fumavam dentro de 30 minutos depois de acordar e 69% não desejavam parar de fumar ou não tinham a intenção de parar nos próximos seis meses) que completaram a pesquisa, tanto no tempo zero quanto após um ano de seguimento. Na linha de base, 9% (n = 88) estavam utilizando cigarro eletrônico (definido como uso nos últimos 30 dias). Não foram fornecidos dados sobre o teor de nicotina do cigarro eletrônico. Os dados de autorrelato de abstinência foram medidos em um ano de seguimento, mas os critérios usados não foram divulgados. A taxa de abstinência de um ano foi de 10% (9/88) em fumantes que tinham usado cigarro eletrônico pelo menos uma vez nos últimos 30 dias no início do estudo, em comparação com 13,8% (119/861) entre os não usuários de cigarro eletrônico. A diferença entre os usuários e não usuários não foi estatisticamente significativa. Não foram fornecidas informações, no tempo zero, sobre o motivo pelo qual as pessoas estavam usando cigarro eletrônico, se para efeito de cessação ou redução, ou se eles usaram qualquer cigarro eletrônico durante todo o período de acompanhamento (Tabela 16).

O estudo de Choi²¹⁸ apenas informou que 11% dos fumantes que tinham usado cigarro eletrônico por um dia ou mais, nos últimos 30 dias no início do estudo, tinham parado de fumar em um ano de seguimento, em comparação com 17% dos fumantes que nunca usaram cigarro eletrônico. Após o ajuste para fatores demográficos e consumo de cigarro no tempo zero, as chances de parar de fumar não foram significativamente diferentes entre os usuários de cigarro eletrônico e as pessoas que nunca tinham usado o produto (*Odds Ratio* 0,93, IC 95% 0,19 - 4,63). Mais uma vez, não foram fornecidas informações sobre se os participantes usaram cigarro eletrônico durante o período de acompanhamento. Em resposta a uma carta criticando seu primeiro artigo, no qual não foram fornecidos dados sobre os usuários de cigarro eletrônico e desfecho do tabagismo, Choi²¹⁸ apresentou novos dados de um estudo prospectivo de coorte entre adultos jovens recrutados entre os estados do meio-oeste dos Estados Unidos. A carta relatou os resultados da cessação do tabagismo (critério não definido) em uma amostra de fumantes que usaram cigarro eletrônico por um ou mais dias nos últimos 30 dias no tempo zero (sem dado do “n” envolvido na pesquisa), comparando-os a uma amostra de fumantes basais, que nunca tinha usado cigarro eletrônico no tempo zero. Não foram fornecidos dados sobre o teor de nicotina do cigarro eletrônico. O primeiro artigo incluiu 1.379 participantes (idade média de 24) que nunca usaram cigarro eletrônico, sendo que 17,8% eram fumantes atuais (Tabela 16).

Observação: os vieses encontrados nos trabalhos acima citados já foram abordados no capítulo sobre redução de danos (Quadro 8).

Grau da qualidade da evidência dos estudos sobre cessação

Os revisores da Cochrane relatam que, na época da seleção dos estudos para compor a metanálise, havia pouca publicação sobre o impacto do uso dos DEF na cessação do tabagismo. Os poucos estudos que preencheram os critérios para fazer parte da revisão levaram a uma limitação no corpo da evidência, sendo que esses foram classificados como de baixa ou muito baixa qualidade, refletindo baixos níveis de confiança nas estimativas dos efeitos apresentados. Segundo os revisores, a baixa classificação não decorre de problemas na qualidade das pesquisas, mas sim da imprecisão dos desfechos em função de haverem poucos eventos (dois estudos que compararam cigarro eletrônico com nicotina *versus* placebo com apenas 662 participantes), com amplos intervalos de confiança, além de razões indiretas, como a pouca entrega de nicotina em um dos DEF usado em uma pesquisa. O único estudo selecionado que comparou cigarro eletrônico com nicotina *versus* TRN na cessação do tabagismo foi classificado como de muito baixa qualidade de evidência, pois havia poucos participantes (n=584), o que levou ao rebaixamento em dois níveis na classificação, além do fato de que o cigarro eletrônico usado na pesquisa não foi eficaz na entrega de nicotina²⁰⁹ (Tabela 17).

Resumo dos principais resultados sobre a cessação

A metanálise conjunta dos dois ECR (Bullen et al.²¹⁰ e Caponnetto et al.²¹¹), abrangendo 662 participantes, sobre a cessação do tabagismo com o uso de cigarro eletrônico com e sem nicotina (placebo), na qual os desfechos foram validados pela mensuração do CO, revelou uma probabilidade bem maior de cessação entre os fumantes que usaram cigarro eletrônico com nicotina do que os tabagistas que utilizam cigarro eletrônico sem nicotina (placebo) (RR 2,29, IC 95% 1,05 - 4,96)²⁰⁹ (Tabela 18).

Entretanto, a magnitude do efeito (5%) é pequena, mas não incomum, em decorrência do baixo nível de suporte sobre a dependência comportamental fornecido aos participantes²⁰⁹.

Não havia nenhuma evidência de heterogeneidade estatística, apesar das diferenças na concepção dos estudos²⁰⁹.

Um ensaio avaliou que uma primeira geração de cigarro eletrônico com baixa entrega de nicotina foi tão eficaz quanto os adesivos de nicotina na cessação do tabagismo em longo prazo, entretanto os revisores ressaltam que os intervalos de confiança foram amplos²⁰⁹.

Os revisores da Cochrane enfatizam que, no estudo de Caponnetto et al.²¹¹, foi utilizado, no grupo controle, apenas o cigarro eletrônico sem nicotina (placebo), não permitindo a comparação com os tratamentos padrões de cessação do tabagismo. O ensaio clínico de Bullen et al.²⁵³, apesar de mais pragmático, também possui algumas limitações. Por exemplo, entre os participantes, poucos foram os que aceitaram o suporte comportamental disponibilizado por telefone, o que pode ter impactado nas baixas taxas de abstinência absoluta em todos os braços do estudo. A

²⁵³ BULLEN, C. et al. Study protocol for a randomised controlled trial of electronic cigarettes versus nicotine patch for smoking cessation. **BMC Public Health**, v. 13, p. 210, 2013.

maneira como foi disponibilizado o produto aos participantes também pode ter influenciado nos resultados encontrados. O braço que usou cigarro eletrônico teve a facilidade de entrega direta do produto, enquanto o braço que usou adesivo recebeu um *voucher* que deveria ser entregue ao farmacêutico da comunidade para ser trocado pelo medicamento²⁰⁹.

Os dois estudos usaram cigarros eletrônicos de primeira geração com cartuchos, semelhantes aos cigarros convencionais, que, à época do estudo, eram muito utilizados, sendo atualmente considerados ultrapassados e substituídos por modelos que entregam mais nicotina e em menos tempo. Os revisores acreditam que melhores desfechos podem ser obtidos com os modelos mais novos²⁰⁹.

Os dados utilizados na revisão da Cochrane provêm de estudos de coorte de um grupo de pesquisadores, portanto espera-se que esses desfechos possam ser replicados por outros cientistas, só então os resultados terão validade externa e poderão ser generalizados como um reflexo do que pode acontecer com a população como um todo²⁰⁹.

Por todos os motivos descritos acima, os revisores concluem e alertam que a força das conclusões dessa metanálise ficou limitada²⁰⁹.

Considerações sobre a cessação com dispositivos eletrônicos para fumar

O tema cessação do tabagismo por meio do uso do cigarro eletrônico é bastante polêmico e tem suscitado discussões acaloradas entre os pesquisadores, além de novas propostas de tratamento.

Os autores da revisão da Cochrane ressaltam que os DEF fornecem não somente a reposição de nicotina necessária ao dependente, mas também o alívio da dependência comportamental e psicológica, na medida em que substituem e propiciam o prazer, pela recompensa do ato de fumar. Esses dois elementos (comportamental e psicológico) da dependência de nicotina podem atuar ativamente, influenciando os desfechos da eficácia dos ensaios clínicos controlados da cessação, mesmo nos DEF sem nicotina²⁰⁹. Alguns autores defendem que os tratamentos da cessação do tabagismo poderiam, talvez, ter melhores resultados se os dois aspectos sensorio-motores do tabagismo fossem contemplados. Saem em defesa dos DEF porque as TRN pelos inaladores de nicotina são um pobre recurso para o fumante, pois, além de disponibilizarem pouca quantidade da substância, de ser necessário um longo tempo de tragada (20 minutos) para aliviar os sintomas da fissura do tabagista, são limitados e não se assemelham aos efeitos do cigarro na substituição sensorial (paladar, olfato, sensações nas vias aéreas etc.). Segundo os autores, alguns tabagistas se beneficiariam com o tratamento da cessação do fumo em que fosse contemplados, além da reposição de nicotina, também os aspectos sensorial e motor²⁵⁴. Essa nova proposta de tratamento vai de encontro aos preceitos preconizados pelos consensos sobre a necessidade imperativa do descondicionamento pavloviano durante a cessação de qualquer dependência química, para o qual é fundamental que o usuário: afaste-se da substância; prepare-se

²⁵⁴ PRZULJ, H.; MCROBBIE, H.; HAJEK, P. The effect of sensorimotor replacement on smoking cessation and craving. *The Open Addiction Journal*, v. 5, p. 41-50, 2012.

para lidar com o estresse; aprenda a solucionar seus problemas sem a necessidade de recorrer à droga; e desenvolva habilidades para resistir às tentações de fumar. Esse processo só é possível com a quebra e a troca dos condicionamentos, dos pensamentos automáticos e das crenças de alívio relacionadas ao uso da droga.

De acordo com a legislação europeia, um produto pode ser considerado e ter funções de medicamento se for utilizado ou administrado a seres humanos visando a restaurar, corrigir ou modificar as funções fisiológicas, exercendo uma ação farmacológica, imunológica ou metabólica, ou para estabelecer um diagnóstico médico. O medicamento deve ser apresentado por um fabricante ou distribuidor, com suas propriedades para o tratamento ou prevenção de doenças em seres humanos. Dessa forma, de acordo com as bases científicas e legais, o cigarro eletrônico não é nem medicamento por função, nem necessariamente pela apresentação, sendo, portanto, um substituto para fumar, um produto de consumo que disponibiliza prazer ao seu usuário, que permite o uso continuado e o ajuste individual da dose necessária de nicotina, não sendo, em hipótese alguma, um produto para a cessação do fumo⁶².

Estudo revelou que os níveis de cotinina em usuários de DEF foram similares aos níveis observados em fumantes e maiores que os níveis usualmente encontrados em usuários de TRN²⁵⁵. De acordo com Farsalinos e Stimson⁶², os cigarros eletrônicos são um produto de consumo de lazer, para a obtenção de prazer semelhante ao do cigarro tradicional de tabaco. Ressaltam que, por definição, os medicamentos não são feitos para serem usados para o prazer e satisfação, e que nenhum produto medicinal atualmente no mercado é aprovado para ser usado dessa maneira.

Sabe-se a catástrofe que o *marketing* do cigarro proporcionou nas gerações de crianças. Agora, observa-se a mesma companhia de tabaco lutando para dominar o mercado de *vapers* e usando exatamente a mesma mensagem para vender cigarros eletrônicos²⁵⁶.

Portanto, até a presente data, recomenda-se cautela nas tomadas de decisões, por parte dos gestores públicos e dos *experts* em controle do tabagismo, sobre o uso dos DEF como uma alternativa na cessação do tabagismo. Na realidade, não existem evidências da sua segurança, tampouco da sua eficácia, até o momento. Alertas, esclarecimento e conscientização da população sobre esse fato são fundamentais, extremamente necessários e urgentes.

²⁵⁵ ETTER, J. F.; BULLEN, C. Saliva cotinine levels in users of electronic cigarettes. **European Respiratory Journal**, v. 38, n. 5, p. 1219–1220, 2011.

²⁵⁶ CHAPMAN, S. E-cigarettes: does the new emperor of tobacco harm reduction have any clothes? **The European Journal of Public Health**, v. 24, n. 4, p. 535–536, 2014.

Tabela 16 - Resumo da proporção de participantes em abstinência do tabagismo no seguimento: estudos de coorte

Estudo	Fumantes motivados ou não para a cessação	Intervenção <i>versus</i> controle relevantes	% de abstinentes				Notas
			6 meses	12 meses	18 meses	24 meses	
Estudo coorte			6 meses	12 meses	18 meses	24 meses	Notas
Caponnetto et al. ²¹³	Sem motivação para cessação	Cigarros eletrônicos com nicotina		14% (2/14)			
Ely ²¹⁵	Motivados para a cessação	Cigarros eletrônicos com nicotina ^a	44% (21/48)				
Polosa et al. ²¹²	Sem motivação para cessação	Cigarros eletrônicos com nicotina	23% (9/40)		15% (6/40)	13% (5/40)	
Estudos de coorte não permitindo a inclusão de não respondedores							
Etter ²¹⁶	Não definido	Uso diário de cigarro eletrônico na linha de base		46% (16/35)			Taxa de resposta: 47% (367/773) completaram o seguimento do inquérito
Grana ²¹⁷	Não definido	Uso de cigarro eletrônico nos últimos 30 dias (mesmo que uma vez) na linha de base		10% (9/88)			Taxa de resposta: 81% completaram o seguimento do inquérito Taxa de abstinência: 14% (119/861) em não usuários de cigarro eletrônico
Choi ²¹⁸	Não definido	Uso de cigarro eletrônico ≥ 1 dia nos últimos 30 dias na linha de base		11%			Taxa de resposta: desconhecida Taxa de abstinência: 17% em não usuários de cigarro eletrônico

Fonte: Adaptado de McRobbie et al.²⁰⁹.

^aTodos os participantes (N = 48) usaram cigarro eletrônico, mas 16 também usaram bupropiona, e dois usaram vareniclina.

Tabela 17 - Resumo das conclusões sobre cessação do tabagismo para as principais comparações, segundo *Electronic cigarettes for smoking cessation and reduction. Cochrane Database of Systematic Review*²⁰⁹

Desfecho	Riscos comparativos ilustrativos (IC 95%)		Efeito relativo (IC 95%)	Nº participantes (estudo)	Qualidade da evidência (grau)	Comentários
	Risco assumido ^a	Risco correspondente				
	Controle	Cigarros eletrônicos				
Cessação: cigarros eletrônicos com nicotina <i>vs</i> placebo de cigarros eletrônicos, avaliada com CO no ar exalado, com seguimento de 6 a 12 meses	40 por 1.000	93 por 1.000 (42 a 201)	RR 2,29 (1,05 - 4,96)	662 (2 estudos)	Baixa ^{a, b}	Somente ECR são relatados aqui. Alguns dados de coorte foram disponibilizados, mas somente ECR forneceram dados de eficácia
Cessação: cigarros eletrônicos com nicotina <i>vs</i> TRN, avaliada com CO no ar exalado, com seguimento de 6 meses	58 por 1.000	73 por 1.000 (39 a 135)	RR 1.26 (0,68 - 2,34)	584 (1 estudo)	Muito baixa ^{a, c}	Como acima

A base para o risco assumido (por exemplo, a mediana do grupo controle entre todos os estudos) é fornecida em notas de rodapé. O risco correspondente (e o seu IC de 95%) baseia-se no risco assumido no grupo de comparação e o efeito relativo da intervenção (e seu IC95%)

GRAUS: Grau de evidência do Grupo de Trabalho:

Baixa qualidade: mais pesquisas são muito propensas a ter um impacto importante sobre a confiança na estimativa de efeito e é provável que altere essa estimativa

Muito baixa qualidade: há muita incerteza sobre a estimativa

^a Rebaixamento em um nível por motivos indiretos: o cigarro eletrônico usado no estudo de Bullen et al.²⁰⁶ não foi muito eficaz no fornecimento de nicotina

^b Rebaixamento em um nível em função da imprecisão: apenas dois estudos incluídos, pequeno número de eventos (< 300) em cada braço

^c Rebaixamento em dois níveis, em função da imprecisão: apenas um estudo incluído, com pequeno número de eventos em cada braço

Fonte: Adaptado de McRobbie et al.²⁰⁹.

Tabela 18 - Cessação do tabagismo

Desfecho ou título do subgrupo	Nº de estudos	Nº de participantes	Método estatístico	Magnitude do efeito
1 Cigarro eletrônico de nicotina <i>vs</i> placebo de cigarro eletrônico	2	662	RR (M-H, fixed, IC 95%)	2.29 [1,05; 4,96]
2 Cigarro eletrônico de nicotina <i>vs</i> TRN	1		RR (M-H, fixed, IC 95%)	Total não selecionado

Fonte: Adaptado de McRobbie et al.²⁰⁹.

Legenda: M-H: Mantel-Haenszel.

e
o
ir
o
n
e
o
2.
o
r
o
e



CONSIDERAÇÕES FINAIS

Muitas questões ainda sem respostas pairam no ar em torno do uso e/ou da exposição ao vapor dos DEF. Não se sabe, por exemplo, qual o principal sítio de absorção da nicotina disponibilizada pelos cigarros eletrônicos. Seria ela feita pela mucosa oral ou há alguma absorção pulmonar? Qual o efeito de longo prazo na saúde decorrente das inúmeras substâncias presentes no vapor líquido? Quais as consequências para o usuário resultante da presença de metais pesados nos DEF decorrentes das soldas durante o processo de fabricação do equipamento? O que acontecerá com a prevalência e a incidência de fumantes em níveis nacional e mundial com mais uma opção de consumo de nicotina disponível no mercado, legal ou não? Seria o DEF uma nova porta de entrada para o tabagismo? Seria o cigarro eletrônico um desafio à CQCT/OMS e às políticas de saúde pública, supondo que possa ser um dificultador ao uso de tratamentos efetivos e eficazes para a cessação? Seria o DEF um risco às conquistas de ambientes livres de tabaco? Quais as consequências do uso dual? No futuro, ou seja, em mais ou menos 40 anos, qual será a morbimortalidade decorrente de doenças relacionadas ao tabaco, como o câncer, nos usuários de DEF? Em curto prazo, qual o impacto nos sistemas cardiovascular e respiratório? Seria o cigarro eletrônico um desmotivador à cessação do tabagismo?

Princípios da prevenção e da precaução do direito sanitário

No presente momento, até que evidências científicas em contrário suscitem uma nova avaliação, considera-se prudente a manutenção do uso, pela Anvisa, do poder de regulação alicerçado nos princípios da prevenção e da precaução do Direito Sanitário em prol da proteção à saúde da população.

O **princípio da prevenção** fundamentado na Constituição da República Federativa do Brasil, de 1988 (CRFB/88), diz respeito à antecipação aos processos e às atividades danosas à saúde. Para tal, faz-se necessário o conhecimento e as certezas científicas dos efeitos dos produtos. Essa medida aplica-se em relação ao tabaco, haja vista não haver dúvida dos danos à saúde por ele provocado, sendo, nesse caso, uma obrigatoriedade legal a tomada dos cuidados preventivos, na tentativa de antecipar a presença de danos²⁵⁷.

O **princípio da precaução**, além de se sobrepor, ultrapassa o princípio da prevenção, na medida em que impõe a ação obrigatória por parte das autoridades, mesmo que no curso das incertezas científicas, e deixa claro que as medidas são de caráter provisório, e estimula que pesquisas devam continuar para uma maior segurança e elucidação das dúvidas. Respalda o Estado que, mediante uma ameaça que cause danos irreversíveis à saúde, ainda que evidências científicas não estejam disponíveis para que o risco seja confirmado, pode e deve usar esse princípio. A ausência de risco não é preconizada por esse princípio, para o qual o foco maior e mais

²⁵⁷ TESSLER, M. I. B. **A vigilância sanitária e os princípios da precaução e prevenção**. Disponível em: < https://www.tjrs.jus.br/export/poder_judiciario/tribunal_de_justica/centro_de_estudos/doutrina/doc/vigilancia_sanitaria.doc >. Acesso em: 2 abr. 2016.

importante são as questões de saúde pública. A manutenção do princípio da precaução torna-se imperativa, haja vista não haver evidências científicas a favor do uso dos cigarros eletrônicos, ou seja, na ausência de certezas, a precaução faz-se necessária para evitar maiores danos²⁵⁷.

O fato é que, apesar da proibição em solo brasileiro, o DEF é um novo desafio que precisa ser enfrentado pelas políticas de controle do tabagismo. Dados do Projeto Internacional de Avaliação das Políticas de Controle do Tabaco (Projeto ITC) Brasil revelam que 40% dos fumantes brasileiros identificam os cigarros eletrônicos como uma alternativa e 30% já experimentaram o produto²⁵⁸.

Recomendações e sugestões

Partindo da premissa que uma decisão livre pressupõe o pleno acesso à informação clara, completa e confiável, entende-se como função do Estado desempenhar o papel de educador da população. Então, sugere-se que: alertas maciços à população sejam feitos pelos órgãos competentes, a fim de impedir a experimentação e a iniciação por não fumantes e jovens, com especial atenção aos grupos vulneráveis; os não usuários sejam protegidos da exposição às emissões do vapor líquido dos cigarros eletrônicos em ambientes fechados, sejam eles públicos, privados ou residenciais; e os fumantes sejam alertados sobre a falta de evidência científica quanto à segurança do uso dos DEF como um produto derivado do tabaco, como ferramenta para a redução de danos e para a cessação.

Como preconiza o princípio da prevenção do direito sanitário que, em face de uma situação ameaçadora, medidas decisivas e importantes como atividades públicas de monitoramento sejam efetivadas, sugere-se também que seja conduzido um levantamento ou inquérito nacional sobre a prevalência do uso do produto, pois é necessário saber se os DEF são um problema ou não no Brasil. Com esses dados, seria possível mensurar qual o impacto da proibição dos DEF como medida reguladora sobre a população. Caso haja usuários, é preciso aprofundar a investigação e medir a frequência do uso, se experimental, se eventual ou se contínuo, se já existe dependência instalada, se há uso dual; pesquisar, no caso do uso, qual a população atingida (fumantes que desejam parar; fumantes que não desejam parar, mas buscam um produto supostamente menos danoso à saúde; ex-fumantes que retornaram ao uso); qual o nível sociocultural; a faixa etária; quais as crenças e conhecimentos sobre os cigarros eletrônicos; onde e como adquiriu o produto (internet, lojas, em viagem ao exterior, presente, por meio de amigos ou parentes). Os dados coletados nesse inquérito darão a real dimensão da questão-problema e possibilitarão a elaboração de medidas de saúde pública mais eficazes, pois estarão baseadas na realidade brasileira.

A última sugestão encontra-se baseada na recomendação do princípio da precaução, que ressalta o caráter provisório da decisão e estimula a condução de pesquisas. Sugere-se então que as publicações futuras sejam monitoradas e compiladas em um resumo, a fim de fornecer subsídio aos órgãos reguladores com as evidências científicas mais atualizadas.

²⁵⁸ MCNALLY, M.; CRAIG, L. (Coord.) **Relatório ITC do Brasil sobre propaganda, promoção e patrocínio de tabaco**. Waterloo: Universidade de Waterloo, 2013.

Fazendo uma análise crítica dos estudos publicados até a presente data, e baseado na revisão sistemática da Cochrane, é possível afirmar que há pouquíssimos estudos e que os existentes foram classificados como de baixa consistência e com erros metodológicos importantes, motivo pelo qual a U.S. Preventive Services Task Force, em setembro de 2015, classificou com a graduação I (evidência científica insuficiente) não recomendando os DEF para a cessação do tabagismo²⁵⁹. Muitas perguntas não foram satisfatória e/ou suficientemente respondidas. É fato que não se conhecem os malefícios em longo prazo que os cigarros eletrônicos podem causar à saúde, mas sabe-se que eles não são isentos de riscos, ou seja, a inexistência de evidência de danos não significa evidência de danos inexistentes. Não há evidência científica que sirva de base para qualquer decisão por parte dos gestores e dos *experts* em saúde pública, em especial as políticas de controle do tabagismo a favor da regulação dos DEF. Seria um ato inconsequente a defesa da liberação do seu uso, seja como medida sanitária de RD, seja para a cessação, sem contar com o possível incentivo à iniciação pelos jovens, o retorno ao uso pelos que conseguiram se livrar dessa importante dependência química e até um desmotivador para a cessação.

Faz-se necessário um longo e amplo estudo de coorte, em animais e em humanos, nos locais onde o seu uso é permitido, muito bem desenhado e conduzido dentro do rigor científico, sem conflitos de interesse dos autores ou dos financiadores do estudo, para avaliar a incidência de casos de cânceres e a morbimortalidade de outras doenças tabaco-relacionadas entre usuários e expostos.

Respostas mais rápidas, mais informativas e de extrema valia nesse momento podem ser obtidas por meio de estudos mais curtos, que utilizem biomarcadores específicos do sistema cardiovascular ou pulmonar a fim de analisar as alterações agudas decorrentes do uso ou da exposição à fumaça de DEF. Somente assim será possível dimensionar a presença ou não de impacto populacional em curto prazo.

Estudos populacionais mais amplos, que analisem os desfechos em relação à redução de danos (consumo e eventos adversos) e em relação à cessação são fundamentais para a elaboração de um consenso.

O tempo urge para que as decisões mais acertadas e menos danosas sejam tomadas. Como todos têm um viés, assume-se que o deste trabalho é que, por precaução, por prevenção, baseado na falta de evidências científicas sobre a sua segurança e sobre a sua eficácia, até a presente data, não se pode recomendar a regulação do uso dos DEF como um produto derivado do tabaco, seja para consumo, como redutor de danos, seja para tratamento.

²⁵⁹ PATNODE, C. D. et al. **Behavioral counseling and pharmacotherapy interventions for tobacco cessation in adults, including pregnant women**: a review of reviews for the U.S. Preventive Services Task Force. Rockville: Agency for Healthcare Research and Quality, 2015.

REFERÊNCIAS

1. ERIKSEN, M.; MACKAY, J.; ROSS, H. **The Tobacco Atlas**. 4. ed. Atlanta: American Cancer Society, 2012.
2. MONTEIRO, C. A. et al. Population-based evidence of a strong decline in the prevalence of smokers in Brazil (1989-2003). **Bulletin of the World Health Organization**, v. 85, n. 7, p. 527-534, 2007.
3. INSTITUTO BRASILEIRO DE GEOGRAFIA E ESTATÍSTICA. **Pesquisa Especial sobre Tabagismo: PETab**. Rio de Janeiro, 2008.
4. BRASIL. Ministério da Saúde. **VIGITEL Brasil 2006: vigilância de fatores de risco e proteção para doenças crônicas por inquérito telefônico**. Brasília, DF, 2006.
5. BRASIL. Ministério da Saúde. **VIGITEL Brasil 2014: vigilância de fatores de risco e proteção para doenças crônicas por inquérito telefônico**. Brasília, DF, 2015.
6. INSTITUTO BRASILEIRO DE GEOGRAFIA E ESTATÍSTICA. **Pesquisa nacional de saúde do escolar: 2009**. Rio de Janeiro, 2009.
7. INSTITUTO BRASILEIRO DE GEOGRAFIA E ESTATÍSTICA. **Pesquisa nacional de saúde do escolar: 2012**. Rio de Janeiro, 2012.
8. MONTEIRO, C. A. et al. Population-based evidence of a strong decline in the prevalence of smokers in Brazil (1989-2003). **Bull. World Health Organ.**, v. 85, n. 7, p. 527-534, 2007.
9. INSTITUTO NACIONAL DE CÂNCER (Brasil). **Convenção-quadro para o controle do tabaco: texto oficial**. Rio de Janeiro, 2011.
10. WORLD HEALTH ORGANIZATION. **Parties to the WHO Framework Convention on Tobacco Control**. Geneva, [20--]. Disponível em: <http://www.who.int/fctc/signatories_parties/en/>. Acesso em: 15 jan. 2016.
11. INSTITUTO NACIONAL DE CÂNCER (Brasil). **Observatório da Política Nacional de Controle do Tabaco: a comissão**. Rio de Janeiro, [20--]. Disponível em: <http://www2.inca.gov.br/wps/wcm/connect/observatorio_controle_tabaco/site/home/conicq/comissao>. Acesso em: 15 jan. 2016.
12. INSTITUTO NACIONAL DE CÂNCER (Brasil). **Plano de implantação da abordagem e tratamento do tabagismo na Rede SUS**. Rio de Janeiro, [20--].
13. INSTITUTO NACIONAL DE CÂNCER (Brasil). **Abordagem e tratamento do fumante: consenso**. Rio de Janeiro, 2001.
14. BRASIL. Ministério da Saúde. Portaria n° 571, de 5 de abril de 2013. **Diário Oficial da União, Poder Executivo**, Brasília, DF, 8 abr. 2013. Seção 1, p. 56-57.
15. PEREZ, C. A. et al. Disque Saúde Pare de Fumar no Brasil: uma Fonte de Informação a mais para a População. **Revista Brasileira de Cancerologia**, v. 57, n. 3, p. 337-344, 2011.
16. INSTITUTO NACIONAL DE CÂNCER (Brasil). **Brasil celebra o Dia Mundial Sem Tabaco**. Rio de Janeiro, 2014. Disponível em: <http://www.inca.gov.br/releases/press_release_view_arq.asp?ID=163>. Acesso em: 29 jul. 2014.
17. BRASIL. Lei n° 9.782, de 26 de Janeiro de 1999. **Diário Oficial da União, Poder Executivo**, Brasília, DF, 27 jan. 1999. Seção 1.
18. AGÊNCIA NACIONAL DE VIGILÂNCIA SANITÁRIA (Brasil). Resolução RDC n° 46, de 28 de março de 2001. **Diário Oficial da União, Poder Executivo**, Brasília, DF, 29 mar. 2001.
19. ANDRADE, M.; HASTINGS, G. **Tobacco harm reduction and nicotine containing products: research Priorities and Policy Directions**. London: Cancer Research UK, 2013.

20. SOCIEDADE BENEFICENTE ISRAELITA BRASILEIRA HOSPITAL ALBERT EINSTEIN. *Álcool e Drogas sem Distorção*. São Paulo: Abert Einstein, 2009.
21. ORGANIZAÇÃO MUNDIAL DA SAÚDE. **Neurociência do uso e da dependência de substâncias psicoativas**. São Paulo: Roca, 2006.
22. MCCRADY, B. S.; EPSTEIN, E. E. **Addictions: a comprehensive guidebook**. New York: Oxford University Press, 1999.
23. ORGANIZAÇÃO MUNDIAL DA SAÚDE. **CID-10: classificação estatística internacional de doenças e problemas relacionados à saúde**. São Paulo: OMS, 2007.
24. REICHERT, J. et al. Diretrizes para cessação do tabagismo. **J. Bras. Pneumol.**, v. 34, n. 10, p. 845-880, 2008.
25. SILVEIRA FILHO, D. X. **Drogas: uma compreensão psicodinâmica das farmacodependências**. 3. ed. São Paulo: Casa do Psicólogo, 1995.
26. U.S. DEPARTMENT OF HEALTH AND HUMAN SERVICES. **Preventing tobacco use among young people: a report of the surgeon general**. Atlanta: CDC, 1994.
27. MEIRELES, R. H. S. Tabagismo e DPOC □ dependência e doença □ fato consumado. **Pulmão RJ**, v. 1, n. 1, p. 13-19, 2009.
28. KALINA, E. **Psicologia do fumante**. Rio de Janeiro: Francisco Alves, 1987.
29. PEREZ, G. H. et al. Fatores psicológicos intervenientes na manutenção do tabagismo em portadores de doença arterial coronária. **Arq. bras. cardiol.**, v. 64, n. 5, p. 459-462, 1995.
30. SILVEIRA FILHO, D. X.; GORGULHO, M. **Dependência: compreensão e assistência às toxicomanias**. São Paulo: Casa do Psicólogo, 1996.
31. WORLD HEALTH ORGANIZATION. **IARC monographs on the evaluation of carcinogenic risks to humans: volume 83: tobacco smoke and involuntary smoking**. Lyon, 2004.
32. WORLD HEALTH ORGANIZATION. **IARC monographs on the evaluation of carcinogenic risks to humans: volume 89: smokeless tobacco and some tobacco-specific N-nitrosamines**. Lyon, 2007.
33. AMBROSE, J. A.; BARUA, R. S. The pathophysiology of cigarette smoking and cardiovascular disease: An update. **Journal of the American College of Cardiology**, v. 43, n. 10, p. 1731-1737, 2004.
34. MIRRA, A. P. et al. **Projeto diretrizes: evidências científicas sobre tabagismo para subsídio ao poder judiciário**. [Rio de Janeiro]: Associação Médica Brasileira, 2013.
35. U.S. DEPARTMENT OF HEALTH AND HUMAN SERVICES. **The Health Consequences of Smoking: Cardiovascular Disease. A Report of the Surgeon General**. Atlanta, GA: U.S. Department of Health and Human Services. Office on Smoking and Health, 1983.
36. U.S. DEPARTMENT OF HEALTH AND HUMAN SERVICES. **The health consequences of smoking: 50 years of progress: a report of the surgeon general, 2014**. Atlanta, 2014.
37. PUBLIC HEALTH AGENCY OF CANADA. **Life and Breath: Respiratory Disease in Canada, 2007**. Ottawa, 2007.
38. WORLD HEALTH ORGANIZATION. **World Health Report 2002: reducing risks, promoting healthy life: methods summaries for risk factors assessed in chapter 4**. Geneva, 2002.
39. FIORE, M. C. et al. **Treating tobacco use and dependence: clinical practice guideline**. Rockville: U.S. Department of Health and Human Services, 2008.
40. FLANDERS, W. D. et al. Lung cancer mortality in relation to age, duration of smoking, and daily cigarette consumption results from Cancer Prevention Study II. **Cancer Research**, v. 63, n. 19, p. 6556-6562, 2003.
41. PAN AMERICAN HEALTH ORGANIZATION. **Health in the Americas: volume 2. 2002 edition**. Washington, D.C, 2002.

42. CORREA, P. C. R. P.; BARRETO, S. M.; PASSOS, V. M. A. Smoking-attributable mortality and years of potential life lost in 16 Brazilian capitals, 2003: a prevalence-based study. **BMC Public Health**, v. 9, p. 206, 2009.
43. U.S. DEPARTMENT OF HEALTH AND HUMAN SERVICES. **The health consequences of smoking: a report of the surgeon general**. Atlanta, GA, 2004.
44. RIVERS, J. T. et al. Reinfarction after thrombolytic therapy for acute myocardial infarction followed by conservative management: incidence and effect of smoking. **Journal of the American College of Cardiology**, v. 16, n. 2, p. 340-348, 1990.
45. PANDAY, S. et al. Nicotine dependence and withdrawal symptoms among occasional smokers. **J. Adolesc. Health Off. Publ. Soc. Adolesc. Med.**, v. 40, n. 2, p. 144-150, 2007.
46. EZZATI, M. et al. Role of Smoking in Global and Regional Cardiovascular Mortality. **Circulation**, v. 112, n. 4, p. 489-497, 2005.
47. TONNESEN, P. et al. ERS Task Force: smoking cessation in patients with respiratory diseases: a high priority, integral component of therapy. **Eur. Respir. J.**, v. 29, p. 390-417, 2007.
48. JEMAL, A. et al. Global Patterns of Cancer Incidence and Mortality Rates and Trends, **Cancer Epidemiology Biomarkers & Prevention**, v. 19, n. 8, p. 1893-1907, 2010.
49. LIN, H. H.; EZZATI, M.; MURRAY, M. Tobacco smoke, indoor air pollution and tuberculosis: a systematic review and meta-analysis. **PLoS Med**, v. 4, n. 1, 2007.
50. TERRY, P. D.; GOODMAN, M. Is the association between cigarette smoking and breast cancer modified by genotype? A review of epidemiologic studies and meta-analysis. **Cancer Epidemiology, Biomarkers & Prevention**, v. 15, n. 4, p. 602-611, 2006.
51. REICHERT, V. C. et al. Women and tobacco dependence. **The Medical Clinics of North America**, v. 88, n. 6, p. 1467-1481, 2004.
52. IZUMI, Y. et al. Impact of smoking habit on medical care use and its costs: a prospective observation of National Health Insurance beneficiaries in Japan. **International Journal of Epidemiology**, v. 30, n. 3, p. 616-621, 2001.
53. THE WORLD BANK. Curbing the epidemic: governments and the economics of tobacco control. **Tobacco Control**, v. 8, n. 2, p. 196-201, 1999.
54. PINTO, M.; UGÁ, M. A. D. The cost of tobacco-related diseases for Brazil's Unified National Health System. **Cadernos de Saúde Pública**, v. 26, n. 6, p. 1234-1345, 2010.
55. PINTO, M.; UGÁ, M. A. D. Cost of treating patients with smoking history in a specialized cancer hospital. **Revista de Saúde Pública**, v. 45, n. 3, p. 575-582, 2011.
56. PINTO, M. T.; PICHON-RIVIERE, A.; BARDACH, A. Estimativa da carga do tabagismo no Brasil: mortalidade, morbidade e custos. **Cadernos de Saúde Pública**, v. 31, n. 6, p. 1283-1297, 2015.
57. ARAÚJO, A. J. **Impacto do custo de doenças relacionadas ao tabagismo passivo no Brasil**. Rio de Janeiro: Inca, 2008.
58. GILBERT, H. A. **Smokeless non-tobacco cigarette**. US 3200819, 17 ago. 1965.
59. QISMOKE. **Quem inventou o cigarro eletrônico** - info. Disponível em: < <http://cigarroeletroniconobrasil.wordpress.com/2012/07/16/quem-inventou-o-cigarro-eletronico-info-qismoke/>>. Acesso em: 20 out. 2014.
60. GUSTAFSSON, K. **Imperial tobacco agrees to acquire dragonite's e-cigarette unit**. New York: Bloomberg Business, 2013. Disponível em: <<http://www.bloomberg.com/news/2013-09-02/imperial-tobacco-agrees-to-acquire-dragonite-s-e-cigarette-unit.html>>. Acesso em: 15 jan. 2016.
61. GRANA, R.; BENOWITZ, N.; GLANTZ, S. A. **Background Paper on E-cigarettes (Electronic Nicotine Delivery Systems)**. Geneva: World Health Organization Tobacco Free Initiative, 2013.

62. FARSALINOS, K. E.; STIMSON, G. V. Is there any legal and scientific basis for classifying electronic cigarettes as medications? **International Journal of Drug Policy**, v. 25, n. 3, p. 340-345, 2014.
63. GRANA, R.; BENOWITZ, N.; GLANTZ, S. A. E-Cigarettes A Scientific Review. **Circulation**, v. 129, n. 19, p. 1972-1986, 2014.
64. TOBACCO CONTROL LEGAL CONSORTIUM. **Regulatory options for electronic cigarettes** - fact sheet, Minnesota: [s.n.], 2013.
65. HADWIGER, M. E. et al. Identification of amino-tadalafil and rimonabant in electronic cigarette products using high pressure liquid chromatography with diode array and tandem mass spectrometric detection. **Journal of Chromatography**, v. 1217, n. 48, p. 7547-7555, 2010.
66. FARSALINOS, K. E.; POLOSA, R. Safety evaluation and risk assessment of electronic cigarettes as tobacco cigarette substitutes: a systematic review. **Therapeutic Advances in Drug Safety**, v. 5, n. 2, p. 67-86, 2014.
67. HUTZLER, C. et al. Chemical hazards present in liquids and vapors of electronic cigarettes. **Archives of Toxicology**, v. 88, n. 7, p. 1295-1308, 2014.
68. GIVENS, A.; CHENG, P. S. **I-Team**: e-cigarettes, used to smoke marijuana, spark new concerns. Disponível em: <<http://www.nbcnewyork.com/investigations/ECigarettes-Drugs-Marijuana-Vapor-Pens-Smoking-I-Team-227269001.html>>. Acesso em: 10 set. 2014.
69. KOSMIDER, L. et al. Carbonyl compounds in electronic cigarette vapors – effects of nicotine solvent and battery output voltage. **Nicotine & Tobacco Research**, may 2014.
70. PASCHKE, T.; SCHERER, G.; HELLER, W. D. Effects of ingredients on cigarette smoke composition and biological activity: a literature overview. **Beiträge zur Tabakforschung international**, v. 20, n. 3, p. 107-247, 2002.
71. GONIEWICZ, M. L. et al. Levels of selected carcinogens and toxicants in vapour from electronic cigarettes. **Tobacco Control**, v. 23, n. 2, p. 133-139, 2013.
72. COMMISSION DIRECTIVE 2000/63/EC of 5 October 2000 amending Directive 96/77/EC laying down specific purity criteria on food additives other than colours and sweeteners. **Official Journal of the European Communities**, L 277/271-L 277/261.
73. GERMAN CANCER RESEARCH CENTER. **Electronic Cigarettes: an overview**. Heidelberg: Cancer Research Center, 2013.
74. U.S. DEPARTMENT OF HEALTH AND HUMAN SERVICES. **Toxicological profile for propylene glycol**. Atlanta: Agency for Toxic Substances and Disease Registry, 1997.
75. BUNDESINSTITUT FÜR RISIKOBEWERTUNG. **Liquids von E-Zigaretten können die Gesundheit beeinträchtigen**. Advisory opinion No. 016/2012, 24 February 2012.
76. WIESLANDER, G.; NORBACK, D.; LINDGREN, T. Experimental exposure to propylene glycol mist in aviation emergency training: acute ocular and respiratory effects. **Occupational and Environmental Medicine**, v. 58, n. 10, p. 649-655, 2001.
77. CHOI, H. et al. Common Household Chemicals and the Allergy Risks in Pre-School Age Children, **PLoS ONE**, v. 5, n. 10, 2010.
78. SCIENCELAB.COM. **Material data safety sheet**: propylene glycol. Houston: Sciencelab.com, Inc, 2013.
79. DOW CHEMICAL CO. **Product Safety Assessment (PSA)**: propylene glycol. Disponível em: <<http://www.dow.com/productsafety/finder/prog.htm>>. Acesso em: 27 ago. 2014.
80. COBB, N. K.; ABRAMS, D. B. E-Cigarette or Drug-Delivery Device? Regulating Novel Nicotine Products. **New England Journal of Medicine**, v. 365, n. 3, p. 193-195, 2011.
81. RED KIWI. **Die eZigarette ist eine echte Alternative zur Tabakzigarette**. Disponível em: <<http://www.red-kiwi.de/e-zigarette-allgemeine-informationen/>>. Acesso em: 26 out. 2015.

82. LAINO, T. et al. Mechanisms of Propylene Glycol and Triacetin Pyrolysis. **The Journal of Physical Chemistry**, v. 116, n. 18, p. 4602-4609, 2012.
83. INTERNATIONAL AGENCY FOR RESEARCH ON CANCER. **Agents classified by the IARC Monographs**, Volumes 1-114. Geneva, 2012.
84. MCCAULEY, L.; MARKIN, C.; HOSMER, D. An unexpected consequence of electronic cigarette use. **Chest**, v. 141, n. 4, p. 1110-1113, 2012.
85. NEW JERSEY DEPARTMENT OF HEALTH. **Right to know hazardous substance fact sheet: ethylene glycol**. New Jersey: Trenton: Right to Know Program, 2012.
86. ANTAL JR., M. J. et al. Pyrolytic sources of hydrocarbons from biomass. **Journal of Analytical and Applied Pyrolysis**, v. 8, p. 291-303, 1985.
87. PARK, Y. S.; TANIGUCHI, N. Acrolein induces inflammatory response underlying endothelial dysfunction: a risk factor for atherosclerosis. **Annals of the New York Academy of Sciences**, v. 1126, p. 185-189, 2008.
88. AGENCY FOR TOXIC SUBSTANCES AND DISEASE REGISTRY. **Toxicological Profile for Acrolein (Update)**, Atlant: Department of Health and Human Services, Public Health Service, 2011.
89. NEW JERSEY DEPARTMENT OF HEALTH. **Right to know hazardous substance fact sheet: acetaldehyde**. New Jersey: Trenton: Right to Know Program, 2010.
90. NEW JERSEY DEPARTMENT OF HEALTH. **Right to know hazardous substance fact sheet: formaldehyde**, New Jersey: Trenton: Right to Know Program, 2010.
91. BURON, G. et al. Inhalation exposure to acetone induces selective damage on olfactory neuroepithelium in mice. **Neurotoxicology**, v. 30, n. 1, p. 114-120, 2009.
92. BULLEN, C. et al. Effect of an electronic nicotine delivery device (e cigarette) on desire to smoke and withdrawal, user preferences and nicotine delivery: randomised cross-over trial. **Tobacco Control**, v. 19, n. 2, p. 98-103, 2010.
93. HUA, M. Y.; YIP, H.; TALBOT, P. Mining data on usage of electronic nicotine delivery systems (ENDS) from YouTube videos. **Tobacco Control**, v. 22, n. 2, p. 103-106, 2013.
94. PELLEGRINO, R. M. et al. Electronic cigarettes: an evaluation of exposure to chemicals and fine particulate matter (PM). **Annali Di Igiene: Medicina Preventiva E Di Comunità**, v. 24, n. 4, p. 279-288, 2012.
95. ZHANG, Y.; SUMNER, W.; CHEN, D. R. In vitro particle size distributions in electronic and conventional cigarette aerosols suggest comparable deposition patterns. **Nicotine & Tobacco Research: Official Journal of the Society for Research on Nicotine and Tobacco**, v. 15, n. 2, p. 501-508, 2013.
96. INSTITUTE OF MEDICINE (Estados Unidos). **Secondhand smoke exposure and cardiovascular effects: making sense of the evidence**. Washington (DC): National Academies Press, 2010.
97. MEHTA, S. et al. Ambient particulate air pollution and acute lower respiratory infections: a systematic review and implications for estimating the global burden of disease. **Air Quality, Atmosphere & Health**, v. 6, n. 1, p. 69-83, 2013.
98. SCHOBER, W. et al. Use of electronic cigarettes (e-cigarettes) impairs indoor air quality and increases FeNO levels of e-cigarette consumers. **International Journal of Hygiene and Environmental Health**, v. 217, n. 6, p. 628-637, 2014.
99. KIM, H. J.; SHIN, H. S. Determination of tobacco-specific nitrosamines in replacement liquids of electronic cigarettes by liquid chromatography-tandem mass spectrometry. **Journal of Chromatography**, v. 1291, p. 48-55, 2013.
100. DENOBLE WD, 31:5-32:15; 1000413881-3964 (US 20100); 1003060443-0503 (US 87091).

101. NEW JERSEY DEPARTMENT OF HEALTH. **Right to know hazardous substance fact sheet: lead.** New Jersey: Trenton: Right to Know Program, 2007.
102. NEW JERSEY DEPARTMENT OF HEALTH. **Right to know hazardous substance fact sheet: cadmium.** New Jersey: Trenton: Right to Know Program, 2007.
103. FIORE, M. C.; SCHROEDER, S. A.; BAKER, T. B. Smoke, the chief killer: strategies for targeting combustible tobacco use. **New England Journal of Medicine**, v. 370, n. 4, p. 297-299, 2014.
104. LAUGESSEN, M. **Ruyan e-cigarette bench-top tests.** Poster 5-11. Dublin: [s.n.], 2009.
105. CAHN, Z.; SIEGEL, M. Electronic cigarettes as a harm reduction strategy for tobacco control: A step forward or a repeat of past mistakes? **Journal of Public Health Policy**, v. 32, n. 1, p. 16-31, 2011.
106. WILLIAMS, M. et al. Metal and Silicate Particles Including Nanoparticles Are Present in Electronic Cigarette Cartomizer Fluid and Aerosol, **PLoS ONE**, v. 8, n. 3, p. e57987, 2013.
107. STOHS, S. J.; BAGCHI, M.; BAGCHI. Toxicity of trace elements in tobacco smoke. **Inhal. Toxicol.**, v 9, n. 9, p. 867-890, 1997.
108. NEW JERSEY DEPARTMENT OF HEALTH. **Right to know hazardous substance fact sheet: sodium.** New Jersey: Trenton: Right to Know Program, 2010.
109. AGENCY FOR TOXIC SUBSTANCES & DISEASE REGISTRY. **Toxicological Profile: Boron.** Atlanta, GA, 2010.
110. AGENCY FOR TOXIC SUBSTANCES & DISEASE REGISTRY. **Toxicological profile: synthetic vitreous fibers.** Atlanta, GA, 2004.
111. NEW JERSEY DEPARTMENT OF HEALTH. **Right to know hazardous substance fact sheet: calcium.** New Jersey: Right to Know Program, 2010.
112. NEW JERSEY DEPARTMENT OF HEALTH. **Hazardous substance fact sheet: iron.** New Jersey: Right to Know Program, 2007
113. AGENCY FOR TOXIC SUBSTANCES & DISEASE REGISTRY. **Toxicological Profile: Aluminum.** Atlanta, GA, 2008.
114. NEW JERSEY DEPARTMENT OF HEALTH. **Right to know hazardous substance fact sheet: sulfur.** New Jersey: Trenton: Right to Know Program, 2011.
115. AGENCY FOR TOXIC SUBSTANCES & DISEASE REGISTRY. **Toxicological Profile: Copper.** Atlanta, GA, 2004.
116. NEW JERSEY DEPARTMENT OF HEALTH. **Right to know hazardous substance fact sheet: magnesium.** New Jersey: Right to Know Program, 2008.
117. CHIBA, M.; MASIRONI, R. Toxic and trace elements in tobacco and tobacco smoke. **Bulletin of the World Health Organization**, v. 70, n. 2, p. 269-275, 1992.
118. AGENCY FOR TOXIC SUBSTANCES & DISEASE REGISTRY. **Toxicological profile for tin and tin compounds.** Atlanta, GA, 2005.
119. U.S FOOD AND DRUG ADMINISTRATION. **Harmful and potentially harmful constituents in tobacco products and tobacco smoke: established list.** Silver Spring, 2012.
120. AGENCY FOR TOXIC SUBSTANCES & DISEASE REGISTRY. **Toxicological profile for barium and barium compounds.** Atlanta, GA, 2007.
121. NEW JERSEY DEPARTMENT OF HEALTH. **Right to know hazardous substance fact sheet: zirconium.** New Jersey: Right to Know Program, 2008.
122. BERNHARD, D.; ROSSMANN, A.; WICK, G. Metals in cigarette smoke. **IUBMB Life**, v. 57, n. 12, p. 805-809, 2005.

123. SMITH, C. J.; LIVINGSTON, S. D.; DOOLITTLE, D. J. An international literature survey of "IARC group I carcinogens" reported in mainstream cigarette smoke. **Food and Chemical Toxicology**, v. 35, n. 10-11, p. 1107-1130, 1997.
124. AGENCY FOR TOXIC SUBSTANCES & DISEASE REGISTRY. **Toxicological Profile: Chromium**. Atlanta, GA, 2008.
125. NEW JERSEY DEPARTMENT OF HEALTH. **Right to know hazardous substance fact sheet: chromium**. New Jersey: Trenton: Right to Know Program, 2009.
126. AGENCY FOR TOXIC SUBSTANCES & DISEASE REGISTRY. **Toxicological profile for strontium**. Atlanta, GA, 2004.
127. AGENCY FOR TOXIC SUBSTANCES & DISEASE REGISTRY. **Toxicological profile for nickel**. Atlanta, GA, 2005.
128. AGENCY FOR TOXIC SUBSTANCES & DISEASE REGISTRY. **Toxicological Profile: Manganese**. Atlanta, GA, 2008.
129. NEW JERSEY DEPARTMENT OF HEALTH. **Right to know hazardous substance fact sheet: titanium**. New Jersey: Right to Know Program, 2010.
130. NEW JERSEY DEPARTMENT OF HEALTH. **Right to know hazardous substance fact sheet: lithium**. New Jersey: Right to Know Program, 2010.
131. YU, V. et al. Electronic cigarettes induce DNA strand breaks and cell death independently of nicotine in cell lines. **Oral Oncology**, v. 52, p. 58-65, 2016.
132. GOEL, R. et al. Highly reactive free radicals in electronic cigarette aerosols. **Chemical Research in Toxicology**, v. 28, n. 9, p. 1675-1677, 2015.
133. BAHL, V. et al. Comparison of electronic cigarette refill fluid cytotoxicity using embryonic and adult models. **Reproductive Toxicology**, v. 34, n. 4, p. 529-537, 2012.
134. U.S. FOOD AND DRUG ADMINISTRATION. **Public Health Focus: Summary of Results: Laboratory Analysis of Electronic Cigarettes Conducted By FDA**. Disponível em: <<http://www.fda.gov/newsevents/publichealthfocus/ucm173146.htm>>. Acesso em: 19 ago. 2014.
135. FARSALINOS, K. E. et al. Nicotine absorption from electronic cigarette use: comparison between first and new-generation devices. **Scientific Reports**, v. 4, 2014.
136. GONIEWICZ, M. L. et al. Nicotine levels in electronic cigarettes. **Nicotine & Tobacco Research**, v. 15, n. 1, p. 158-166, 2013.
137. CARDINALE, A. et al. Nicotine: specific role in angiogenesis, proliferation and apoptosis. **Critical Reviews in Toxicology**, v. 42, n. 1, p. 68-89, 2011.
138. LEE, J.; COOKE, J. P. Nicotine and pathological angiogenesis. **Life sciences**, v. 91, n. 0, p. 1058-1064, 2012.
139. BAVARVA, J. H. et al. Characterizing the genetic basis for nicotine induced cancer development: a transcriptome sequencing study. **PLoS ONE**, v. 8, n. 6, 2013.
140. SCHAAL, C.; CHELLAPPAN, S. P. Nicotine-mediated cell proliferation and tumor progression in smoking-related cancers. **Molecular cancer research: MCR**, v. 12, n. 1, p. 14-23, 2014.
141. MCKEE, M. Electronic cigarettes: proceed with great caution. **International Journal of Public Health**, v. 59, n. 5, p. 683-685, 2014.
142. DUTRA, L. M.; GLANTZ, S. A. Electronic cigarettes and conventional cigarette use among us adolescents: a cross-sectional study. **JAMA pediatrics**, v. 168, n. 7, p. 610-617, 2014.
143. INTERNATIONAL AGENCY FOR RESEARCH ON CANCER. **IARC monographs on the evaluation of carcinogenic risks to humans (1999) Re-evaluation of some organic chemicals, hydrazine and hydrogen peroxide**. Lyon, 1999.

144. ALPERT, H. R.; AGAKU, I. T.; CONNOLLY, G. N. A study of pyrazines in cigarettes and how additives might be used to enhance tobacco addiction. **Tobacco Control**, 2015.
145. FARSALINOS, K. E. et al. Evaluation of electronic cigarette liquids and aerosol for the presence of selected inhalation toxins. **Nicotine & Tobacco Research**, 2014.
146. ATKINS, G.; DRESCHER, F. Acute inhalational lung injury related to the use of electronic nicotine delivery system (ends). **Chest**, v. 148, n. 4, p. 83A-83A, 2015.
147. FLOURIS, A. D. et al. Acute impact of active and passive electronic cigarette smoking on serum cotinine and lung function. **Inhalation Toxicology**, v. 25, n. 2, p. 91-101, 2013.
148. ARNOTT, D. **New alternative to smoking**: novel nicotine delivery device gets medicines licence. London: Ash, 2014. Disponível em: <<http://www.ash.org.uk/new-alternative-to-smoking-novel-nicotine-delivery-device-gets-medicines-licence>>. Acesso em: 19 set. 2014.
149. KINDCONSUMER. **Voke Inhaler Technology**. Disponível em: <<http://www.kindconsumer.com/products/voke-%C2%AE-technology>>. Acesso em: 19 jan. 2016.
150. VARDAVAS, C. I. et al. Short-term pulmonary effects of using an electronic cigarette: Impact on respiratory flow resistance, impedance, and exhaled nitric oxide. **Chest**, v. 141, n. 6, p. 1400-1406, 2012.
151. SUSSAN, T. E. et al. Exposure to Electronic Cigarettes Impairs Pulmonary Anti-Bacterial and Anti-Viral Defenses in a Mouse Model. **PLoS ONE**, v. 10, n. 2, 2015.
152. TRTCHOUNIAN, A.; TALBOT, P. Electronic nicotine delivery systems: is there a need for regulation? **Tobacco Control**, v. 20, n. 1, p. 47-52, 2011.
153. RICHTEL, M. Selling a poison by the barrel: liquid nicotine for e-cigarettes. **The New York Times**, 2014. Disponível em: <http://www.nytimes.com/2014/03/24/business/selling-a-poison-by-the-barrel-liquid-nicotine-for-e-cigarettes.html?_r=0>. Acesso em: 12 set. 2014.
154. TOXBASE. London: NPIS, 1983. Disponível em: <<http://www.toxbase.org/>>. Acesso em: 11 set. 2014.
155. GUPTA, S.; GANDHI, A.; MANIKONDA, R. Accidental nicotine liquid ingestion: emerging paediatric problem. **Archives of Disease in Childhood**, v. 99, n. 12, 2014.
156. CENTERS FOR DISEASE CONTROL AND PREVENTION. **New CDC study finds dramatic increase in e-cigarette-related calls to poison centers**. Atlanta, 2014. Disponível em: <<http://www.cdc.gov/media/releases/2014/p0403-e-cigarette-poison.html>>. Acesso em: 28 out. 2015.
157. CBS NEWS STAFF. **Electronic cigarette explodes in man's mouth, causes serious injuries**. Disponível em: <<http://www.cbsnews.com/news/electronic-cigarette-explodes-in-mans-mouth-causes-serious-injuries/>>. Acesso em: 23 jan. 2016.
158. FOX 25. KOKH-TV. OKLAHOMA CITY. **What consumers should know about e-cigarette explosions**. Disponível em: <<http://www.okcfox.com/story/23532124/what-consumers-should-know-about-e-cigarette-explosions>>. Acesso em: 11 set. 2014
159. FREIBERG, M.; CORK, K.; MAHONEY, M. **O veredicto final**: trechos do processo Estados Unidos x Philip Morris. São Paulo: ACTbr, 2008.
160. UK FACULTY OF PUBLIC HEALTH. **UK Faculty of Public Health Response to the Committee of Advertising Practice (CAP) and Broadcast Committee of Advertising Practice (BACP) Consultation on the marketing of e-cigarettes**. London, [20--]. Disponível em: <<http://www.fph.org.uk/consultations>>. Acesso em: 14 set. 2014.
161. STANFORD SCHOOL OF MEDICINE. **Stanford research into the impact of tobacco advertising**: electronic cigarettes. Stanford, [20--]. Disponível em: <http://tobacco.stanford.edu/tobacco_main/ecigs.php>. Acesso em: 14 ago. 2014.
162. GRANA, R. A.; LING, P. M. "Smoking Revolution": a content analysis of electronic cigarette retail websites. **American Journal of Preventive Medicine**, v. 46, n. 4, p. 395-403, 2014.

163. ROOKE, C.; AMOS, A. News media representations of electronic cigarettes: an analysis of newspaper coverage in the UK and Scotland. **Tobacco Control**, 2013.
164. GONIEWICZ, M. L.; ZIELINSKA-DANCH, W. Electronic cigarette use among teenagers and young adults in Poland. **Pediatrics**, v. 130, n. 4, p. e879-e885, 2012.
165. CENTERS FOR DISEASE CONTROL AND PREVENTION. Notes from the field: electronic cigarette use among middle and high school students – United States, 2011-2012. **Morb. Mortal. Wkly. Rep.**, v. 62, n. 35, p. 729-730, 2013.
166. BUNNELL, R. E. et al. Intentions to smoke cigarettes among never-smoking U.S. middle and high school electronic cigarette users, National Youth Tobacco Survey, 2011-2013. **Nicotine & Tobacco Research**, 2014.
167. ARRAZOLA, R. A. et al. Tobacco use among middle and high school students – United States, 2011-2014. **Morb. Mortal. Wkly. Rep.**, v. 64, n. 14, p. 381-385, 2015.
168. LEVENTHAL, A. M. et al. Association of electronic cigarette use with initiation of combustible tobacco product smoking in early adolescence. **JAMA**, v. 314, n. 7, p. 700-707, 2015.
169. PRIMACK, B. A. et al. Progression to traditional cigarette smoking after electronic cigarette use among us adolescents and young adults, **JAMA Pediatrics**, p. 1-7, 2015.
170. DWYER, J. B.; MCQUOWN, S. C.; LESLIE, F. M. The dynamic effects of nicotine on the developing brain. **Pharmacology & therapeutics**, v. 122, n. 2, p. 125-139, 2009.
171. GRAVELY, S. et al. Awareness, trial, and current use of electronic cigarettes in 10 countries: findings from the ITC Project. **International Journal of Environmental Research and Public Health**, v. 11, n. 11, p. 11691-11704, 2014.
172. KIM, A. E. et al. Adult smokers' receptivity to a television advert for electronic nicotine delivery systems. **Tobacco Control**, 2013.
173. PEPPER, J. K.; BREWER, N. T. Electronic nicotine delivery system (electronic cigarette) awareness, use, reactions and beliefs: a systematic review. **Tobacco control**, 2013.
174. GRANA, R. A.; GLANTZ, S. A.; LING, P. M. Electronic nicotine delivery systems in the hands of Hollywood. **Tobacco Control**, v. 20, n. 6, p. 425-426, 2011.
175. KHAN, A. **FDA looks to regulate tobacco products**: but not electronic cigarettes. Los Angeles Times, 7 jan. 2011. Disponível em: <<http://articles.latimes.com/2011/jan/07/news/la-heb-e-cigs-20110104>>. Acesso em: 16 set. 2014.
176. KATHERINE HEIGL uses an e-cigarette with David Letterman. Disponível em: <<http://www.youtube.com/watch?v=bMLSSK038Vg>>. Acesso em: 16 set. 2014.
177. RATINHO mostrando cigarro eletrônico, como funciona e seus benefícios. MEGAVAPOR. VAILA, [s.l.: s.n., s.d.].
178. RICHTEL, M. Dire Warnings by Big Tobacco on E-Smoking. **The New York Times**, 2014.
179. WORLD HEALTH ORGANIZATION. **Electronic nicotine delivery systems**: report by WHO. Conference of the Parties to the WHO Framework Convention on Tobacco Control. Sixth Session, 2014.
180. GOODMAN, A. E-Cigarettes are smoking hot: four ways to invest in them. **Forbes**, 5 dec. 2013. Disponível em: <<http://www.forbes.com/sites/agoodman/2013/12/05/e-cigarettes-are-smoking-hot-4-ways-to-approach-them/>>. Acesso em: 23 jan. 2016.
181. GELLER, M. Imperial Tobacco lançará cigarros eletrônicos para conter queda nas vendas. **Reuters Brasil**, 5 dez. 2013. Disponível em: <<http://br.reuters.com/article/idBRSPE9A406W20131105>>. Acesso em: 26 ago. 2014.
182. JABERG, S. Como a Suíça retarda o fim da indústria tabagista. **SWI Swissinfo.ch**, 26 set. 2014. Disponível em: <<http://www.swissinfo.ch/por/como-a-su%C3%AD%C3%A7a-retarda-o-fim-da-ind%C3%BAstria-tabagista/40795436>>. Acesso em: 29 set. 2014.

183. INTERNATIONAL HARM REDUCTION ASSOCIATION. **O que é redução de danos?** Uma posição oficial da Associação Internacional de Redução de Danos (IHRA). London, 2010.
184. SHELDON, T. More than a quick fix. **BMJ**, v. 336, n. 7635, p. 68–69, 2008.
185. BRASIL. Ministério da Saúde. **Manual de redução de danos**. Brasília, DF, 2001.
186. AMATO, L. et al. An overview of systematic reviews of the effectiveness of opiate maintenance therapies: available evidence to inform clinical practice and research. **Journal of Substance Abuse Treatment**, v. 28, n. 4, p. 321–329, 2005.
187. NAPPO, A. S. et al. **Comportamento de risco de mulheres usuárias de crack em relação à DST/AIDS**. São Paulo: Centro Brasileiro de Informações sobre Drogas Psicotrópicas, 2004.
188. ELIAS, L. A.; BASTOS, F. I. Public health, harm reduction and the prevention of blood-borne and sexually transmitted infections: a review of the core concepts and their implementation in Brazil. **Ciência & Saúde Coletiva**, v. 16, n. 12, p. 4721–4730, 2011.
189. FONSECA, E. M. et al. Syringe exchange programs in Brazil: preliminary assessment of 45 programs. **Cadernos de Saúde Pública**, v. 22, n. 4, p. 761–770, 2006.
190. SHIFFMAN, S. et al. Tobacco harm reduction: Conceptual structure and nomenclature for analysis and research. **Nicotine & Tobacco Research**, v. 4, suppl. 2, p. S113–S129, 2002.
191. LE HOUEZEC, J.; AUBIN, H. J. Pharmacotherapies and harm-reduction options for the treatment of tobacco dependence. **Expert Opinion on Pharmacotherapy**, v. 14, n. 14, p. 1959–1967, 2013.
192. GRAY, N.; BOYLE, P. The future of the nicotine-addiction market. **The Lancet**, v. 362, n. 9387, p. 845–846, 2003.
193. ALIANÇA DE CONTROLE DO TABAGISMO. **O veredicto final**: trechos do processo Estados Unidos x Philip Morris. São Paulo: ACTbr, 2008.
194. PEETERS, S.; GILMORE, A. B. Understanding the emergence of the tobacco industry's use of the term tobacco harm reduction in order to inform public health policy. **Tobacco Control**, 2014.
195. 566628004-8083 at 8015 (US 20940)
196. WILLIAMSON, J.; PROCTOR, C. Should the health community promote smokeless tobacco (Snus): comments from British American Tobacco. **PLoS Med**, v. 4, n. 10, p. e300, 2007.
197. FOOKS, G. J. et al. Corporate social responsibility and access to policy elites: an analysis of tobacco industry documents. **PLoS Med**, v. 8, n. 8, 2011.
198. NATIONAL INSTITUTE FOR HEALTH AND CARE EXCELLENCE (Reino Unido). **Smoking**: harm reduction. London: Nice, 2013.
199. ACTION ON SMOKING AND HEALTH. **Electronic cigarettes (also known as vapourisers)**. Disponível em: <http://www.ash.org.uk/files/documents/ASH_715.pdf>. Acesso em: 15 mar. 2016.
200. LONGO, W. E.; RIGLER, M. W.; SLADE, J. Crocidolite asbestos fibers in smoke from original kent cigarettes. **Cancer Research**, v. 55, n. 11, p. 2232–2235, 1995.
201. FAGERSTRÖM, K. O. et al. Randomised trial investigating effect of a novel nicotine delivery device (Eclipse) and a nicotine oral inhaler on smoking behaviour, nicotine and carbon monoxide exposure, and motivation to quit. **Tobacco Control**, v. 9, n. 3, p. 327–333, 2000.
202. PAULY, J. L. et al. Glass fiber contamination of cigarette filters: an additional health risk to the smoker? **Cancer Epidemiology Biomarkers & Prevention**, v. 7, n. 11, p. 967–979, 1998.
203. NEW JERSEY DEPARTMENT OF HEALTH. **Right to know hazardous substance fact sheet: fibrous glass**, New Jersey: Trenton: Right to Know Program, 2007.
204. MARLATT, G. A.; DONOVAN, D. M. **Prevenção de recaída**: estratégias de manutenção no tratamento de comportamento adictivos. 2. ed. Porto Alegre: Artmed, 2009.

205. FOX, B. J.; COHEN, J. E. Tobacco harm reduction: A call to address the ethical dilemmas. **Nicotine & Tobacco Research**, v. 4, suppl 2, p. S81–S87, 2002.
206. COFFIELD, A. B. et al. Priorities among recommended clinical preventive services. **American Journal of Preventive Medicine**, v. 21, n. 1, p. 1–9, 2001.
207. FIORE, M. C. et al. **Treating tobacco use and dependence: 2000 update. clinical practice guideline.** Rockville, MD: U.S. Department of Health and Human Services. Public Health Service, 2000.
208. GARTNER, C. E. et al. Should the health community promote smokeless tobacco (snus) as a harm reduction measure? **PLoS Med**, v. 4, n. 7, p. e185, 2007.
209. MCROBBIE, H. et al. Electronic cigarettes for smoking cessation and reduction. In: COCHRANE DATABASE OF SYSTEMATIC REVIEWS. [s.l.]: John Wiley & Sons, 2014.
210. BULLEN, C. et al. Study protocol for a randomised controlled trial of electronic cigarettes versus nicotine patch for smoking cessation. **BMC Public Health**, v. 13, p. 210, 2013.
211. CAPONNETTO, P. et al. Efficiency and safety of an electronic cigarette (ECLAT) as tobacco cigarettes substitute: a prospective 12-month randomized control design study. **PLoS ONE**, v. 8, n. 6, 2013.
212. POLOSA, R. et al. Effect of an electronic nicotine delivery device (e-Cigarette) on smoking reduction and cessation: a prospective 6-month pilot study. **BMC public health**, v. 11, p. 786, 2011.
213. CAPONNETTO, P. et al. Impact of an electronic cigarette on smoking reduction and cessation in schizophrenic smokers: a prospective 12-month pilot study. **International Journal of Environmental Research and Public Health**, v. 10, n. 2, p. 446–461, 2013.
214. POLOSA, R. et al. Effect of smoking abstinence and reduction in asthmatic smokers switching to electronic cigarettes: evidence for harm reversal. **International Journal of Environmental Research and Public Health**, v. 11, n. 5, p. 4965–4977, 2014.
215. ELY, J. **Evaluation of the use of electric cigarettes in a rural smoking cessation program.** Greeley: University of Northern Colorado, 2013.
216. ETTER, J. F.; BULLEN, C. A longitudinal study of electronic cigarette users. **Addictive Behaviors**, v. 39, n. 2, p. 491–494, 2014.
217. GRANA, R. A.; POPOVA, L.; LING, P. M. A longitudinal analysis of electronic cigarette use and smoking cessation. **JAMA internal medicine**, v. 174, n. 5, p. 812–813, 2014.
218. CHOI, K.; FORSTER, J. L. Beliefs and experimentation with electronic cigarettes: a prospective analysis among young adults. **American Journal of Preventive Medicine**, v. 46, n. 2, p. 175–178, 2014.
219. HUMAIR J. P.; TANGO R. Can e-cigarette help patients to reduce or stop smoking in primary care practice? **Journal of General Internal Medicine**, v. 29, n. S480, 2014.
220. MCROBBIE, H. et al. Effects of the use of electronic cigarettes with and without concurrent smoking on acrolein delivery POS4-33. In: SOCIETY FOR RESEARCH ON NICOTINE AND TOBACCO, 20. Seattle: [s.n.], 2014.
221. BEIN, K.; LEIKAUF, G. D. Acrolein: a pulmonary hazard. **Molecular Nutrition & Food Research**, v. 55, n. 9, p. 1342–1360, 2011.
222. NIDES, M. A. et al. Nicotine blood levels and short-term smoking reduction with an electronic nicotine delivery system. **American journal of health behavior**, v. 38, n. 2, p. 265–274, 2014.
223. VAN STADEN, S. R. et al. Carboxyhaemoglobin levels, health and lifestyle perceptions in smokers converting from tobacco cigarettes to electronic cigarettes. **South African Medical Journal**, v. 103, n. 11, p. 865–868, 2013.
224. RUSSELL, M. A. H. Nicotine intake and its control over smoking. In: WONNACOTT, S.; RUSSELL, M. A. H.; STOLERMAN, I. (Ed.). **Nicotine psychopharmacology: molecular, cellular and behavioural aspects.** London: Oxford University Press, 1990. p. 374–418.

225. CAHILL, K. et al. Pharmacological interventions for smoking cessation: an overview and network meta-analysis. In: COCHRANE DATABASE OF SYSTEMATIC REVIEWS. [s.l.]: John Wiley & Sons, 1996.
226. TONSTAD, S. et al. Nicotine®, a nicotine vaccine, for relapse prevention: a phase II, randomized, placebo-controlled, multicenter clinical trial. **Nicotine & Tobacco Research: Official Journal of the Society for Research on Nicotine and Tobacco**, v. 15, n. 9, p. 1492-1501, 2013.
227. FAHIM, R. E. F.; KESSLER, P. D.; KALNIK, M. W. Therapeutic vaccines against tobacco addiction. **Expert Review of Vaccines**, v. 12, n. 3, p. 333-342, 2013.
228. HARTMANN-BOYCE, J. et al. Efficacy of interventions to combat tobacco addiction: Cochrane update of 2013 reviews. **Addiction**, v. 109, n. 9, p. 1414-1425, 2014.
229. CENTER FOR SUBSTANCE ABUSE TREATMENT. **Treatment Improvement Protocol (TIP)**. Rockville, MD: Substance Abuse and Mental Health Services Administration, 1997.
230. ZUCKERMAN, M.; KUHLMAN, D. M. Personality and risk-taking: common biosocial factors. **Journal of Personality**, v. 68, n. 6, p. 999-1029, 2000.
231. COSTA, P. T.; MCCRAE, R. R. **The NEO Personality Inventory**: Manual Form S and Form R. [s.l.]: Psychological Assessment Resources, 1985.
232. CARTON, S. et al. Relationships between sensation seeking and emotional symptomatology during smoking cessation with nicotine patch therapy. **Addictive Behaviors**, v. 25, n. 5, p. 653-662, 2000.
233. HAMPSON, S. E. et al. Conscientiousness, perceived risk, and risk-reduction behaviors: a preliminary study. **Health Psychology**, v. 19, n. 5, p. 496-500, 2000.
234. KNAPP, P. (Org.) **Terapia cognitivo-comportamental na prática psiquiátrica**. Porto Alegre: Artmed, 2004.
235. BERTHOLON, J. F. et al. Electronic cigarettes: a short review. **Respiration**, v. 86, n. 5, p. 433-438, 2013.
236. ROSE, J. E. et al. Dissociating nicotine and nonnicotine components of cigarette smoking. **Pharmacology, Biochemistry, and Behavior**, v. 67, n. 1, p. 71-81, 2000.
237. WESTMAN, E. C.; BEHM, F. M.; ROSE, J. E. Dissociating the nicotine and airway sensory effects of smoking. **Pharmacology, Biochemistry, and Behavior**, v. 53, n. 2, p. 309-315, 1996.
238. MUNDIM, M. M.; BUENO, G. N. Análise comportamental em um caso de dependência à nicotina. **Revista Brasileira de Terapia Comportamental e Cognitiva**, v. 8, n. 2, p. 179-181, 2006
239. HUGHES, J. R.; KEELY, J.; NAUD, S. Shape of the relapse curve and long-term abstinence among untreated smokers. **Addiction**, v. 99, n. 1, p. 29-38, 2004.
240. CAHILL, K.; STEAD, L. F.; LANCASTER, T. Nicotine receptor partial agonists for smoking cessation. **The Cochrane Database of Systematic Reviews**, v. 4, 2012.
241. HUGHES, J. R. et al. Antidepressants for smoking cessation. **The Cochrane Database of Systematic Reviews**, v. 1, 2014.
242. LANCASTER, T.; STEAD, L. F. Individual behavioural counselling for smoking cessation. **The Cochrane Database of Systematic Reviews**, n. 2, 2005.
243. STEAD, L. F.; LANCASTER, T. Group behaviour therapy programmes for smoking cessation. **The Cochrane Database of Systematic Reviews**, n. 2, 2005.
244. STEAD, L. F.; LANCASTER, T. Nicobrevin for smoking cessation. **The Cochrane Database of Systematic Reviews**, n. 2, 2006.
245. STEAD, L. F. et al. Nicotine replacement therapy for smoking cessation. **The Cochrane Database of Systematic Reviews**, v. 11, 2012.

246. HAJEK, P. et al. Randomized comparative trial of nicotine polacrilex, a transdermal patch, nasal spray, and an inhaler. **Archives of Internal Medicine**, v. 159, n. 17, p. 2033–2038, 1999.
247. SCHNEIDER, N. G. et al. The nicotine inhaler: clinical pharmacokinetics and comparison with other nicotine treatments. **Clinical Pharmacokinetics**, v. 40, n. 9, p. 661–684, 2001.
248. BARBEAU, A. M.; BURDA, J.; SIEGEL, M. Perceived efficacy of e-cigarettes versus nicotine replacement therapy among successful e-cigarette users: a qualitative approach. **Addiction Science & Clinical Practice**, v. 8, p. 5, 2013.
249. EISENBERG, T. Electronic nicotine delivery devices: ineffective nicotine delivery and craving suppression after acute administration. **Tobacco Control**, v. 19, n. 1, p. 87–88, 2010.
250. VANSICKEL, A. R. et al. A clinical laboratory model for evaluating the acute effects of electronic “cigarettes”: nicotine delivery profile and cardiovascular and subjective effects. **Cancer Epidemiology Biomarkers & Prevention**, v. 19, n. 8, p. 1945–1953, 2010.
251. VANSICKEL, A. R.; EISENBERG, T. Electronic cigarettes: effective nicotine delivery after acute administration. **Nicotine & Tobacco Research**, v. 15, n. 1, p. 267–270, 2013.
252. VANSICKEL, A. R.; WEAVER, M. F.; EISENBERG, T. Clinical laboratory assessment of the abuse liability of an electronic cigarette. **Addiction**, v. 107, n. 8, p. 1493–1500, 2012.
253. PRZULJ, H.; MCROBBIE, H.; HAJEK, P. The effect of sensorimotor replacement on smoking cessation and craving. **The Open Addiction Journal**, v. 5, p. 41–50, 2012.
254. ETTER, J. F.; BULLEN, C. Saliva cotinine levels in users of electronic cigarettes. **European Respiratory Journal**, v. 38, n. 5, p. 1219–1220, 2011.
255. CHAPMAN, S. E-cigarettes: does the new emperor of tobacco harm reduction have any clothes? **The European Journal of Public Health**, v. 24, n. 4, p. 535–536, 2014.
256. TESSLER, M. I. B. **A vigilância sanitária e os princípios da precaução e prevenção**. Disponível em: < https://www.tjrs.jus.br/export/poder_judiciario/tribunal_de_justica/centro_de_estudos/doutrina/doc/vigilancia_sanitaria.doc>. Acesso em: 2 abr. 2016.
257. MCNALLY, M.; CRAIG, L. (Coord.) **Relatório ITC do Brasil sobre propaganda, promoção e patrocínio de tabaco**. Waterloo: Universidade de Waterloo, 2013.
258. PATNODE, C. D. et al. **Behavioral counseling and pharmacotherapy interventions for tobacco cessation in adults, including pregnant women: a review of reviews for the U.S. Preventive Services Task Force**. Rockville: Agency for Healthcare Research and Quality, 2015.

Este livro foi impresso na Gráfica Fox Print em offset,
papel couche mate, 115g, 4/4.
Fonte: Book Antigua, corpo 11
Rio de Janeiro, julho de 2016.