

Cigarros de Tabaco Aquecido: Definição, Tipo de Tabaco Utilizado e Níveis de Nicotina Atingidos

<https://doi.org/10.32635/2176-9745.RBC.2025v71n3.5224>

Heated Tobacco Cigarettes: Definition, Type of Tobacco Used and Nicotine Levels Achieved

Cigarrillos de Tabaco Calentado: Definición, Tipo de Tabaco Utilizado y Niveles de Nicotina Alcanzados

Paulo César Rodrigues Pinto Corrêa¹; Mariana Coutinho Marques de Pinho²

INTRODUÇÃO

Sistemas eletrônicos de distribuição de nicotina (conhecidos em inglês pela sigla ENDS, *electronic nicotine delivery systems*) incluem os cigarros eletrônicos – produtos mais comuns. No Brasil, dispositivos eletrônicos para fumar (DEF) são os ENDS e os produtos de tabaco aquecido (PTA). A diferença básica entre eles é que o PTA “esquentaria” o tabaco, em vez de uma solução de nicotina líquida, para liberar nicotina aos seus usuários. Deve-se destacar que ENDS não são considerados produtos de tabaco pela Organização Mundial da Saúde (OMS)¹.

A 8ª Sessão da Conferência das Partes (COP8) da Convenção-Quadro para Controle do Tabaco (CQCT) reconheceu que os PTA estão sujeitos às regras do tratado². No entanto, como os PTA estão sendo promovidos pelas empresas, podem impor desafios regulatórios em relação à sua definição e classificação, e representar desafios para a aplicação abrangente da CQCT³.

No Brasil, a Agência Nacional de Vigilância Sanitária (Anvisa) regula os DEF³ desde 2009 (Resolução n.º 46/2009⁴) e mais recentemente pela Resolução n.º 855/2024⁵. Esta última determina que estão proibidos fabricação, comercialização, importação, propaganda, distribuição, armazenamento e importação desses produtos, incluindo acessórios, peças, partes e refis destinados ao uso com/em DEF, que incluem os cigarros eletrônicos e os de tabaco aquecido⁵. Adicionalmente, a Resolução proíbe que sejam consumidos em ambientes fechados⁵.

Como será discutido à frente, os PTA são uma categoria reemergente de produtos de tabaco, os quais são conhecidos em inglês pelo nome *Heated Tobacco Products* (HTP). A promoção desses produtos é feita globalmente pela comunicação de que seriam “alternativas menos prejudiciais” aos cigarros comburentes convencionais

(CC). Um número expressivo de estudos sobre os riscos à saúde dos HTP foi realizado ou financiado pela indústria do tabaco e, portanto, apresenta conflito de interesses.

As empresas de cigarros são também as fabricantes dos PTA. Além disso, elas utilizam as mesmas estratégias usadas no século XX. Profissionais de saúde têm sido alvo dessas corporações, para que defendam esses “novos produtos” e a falácia da redução de danos⁶. Pressionam tomadores de decisão, imprensa e opinião pública para ter a autorização de venda dos seus produtos, recrutam novos usuários por meio de mensagens enganosas, que levam as pessoas a acreditarem que esses produtos podem ser inócuos ou trazerem benefícios para os fumantes que fazem a “troca” por eles.

Um estudo japonês recentemente publicado mostra o sucesso da “venda” da imagem dos PTA: entre os 3.420 participantes, 40,3% dos usuários de tabaco e 18,3% dos não usuários consideravam os PTA menos prejudiciais. Para participantes de 20 a 39 anos, essas proporções aumentaram para 49,9% e 30,4%, respectivamente. Entre os 1.160 respondentes não fumantes familiarizados com os PTA, sexo masculino, idade inferior a 39 anos e menor escolaridade foram fatores associados à percepção dos dispositivos de tabaco aquecido serem percebidos como menos prejudiciais⁷.

Assim, entender esses produtos a partir de evidências científicas sólidas é essencial para médicos, outros profissionais de saúde e toda a comunidade de Saúde Pública, em especial para aqueles que atuam no controle do tabagismo/nicotinismo e aqueles que atuam no monitoramento, prevenção, controle e tratamento do câncer. É função de todo esse corpo de especialistas proteger as políticas públicas formuladas pela Anvisa e pelo Instituto Nacional de Câncer (INCA) para que os PTA permaneçam classificados como DEF no país e, portanto, sob o âmbito da Resolução da Anvisa n.º 855/2024⁵.

¹Universidade Federal de Ouro Preto, Escola de Medicina. Ouro Preto (MG), Brasil. Universidade Federal de Minas Gerais (UFMG). Belo Horizonte (MG), Brasil. E-mail: paulocrpcorreia@yahoo.com.br. Orcid iD: <http://orcid.org/0000-0001-7108-0640>

²ACT Promoção da Saúde. Rio de Janeiro (RJ), Brasil. E-mail: mariana.pinho@actbr.org.br. Orcid iD: <https://orcid.org/0000-0002-8372-9272>

Endereço para correspondência: Paulo César Rodrigues Pinto Corrêa. Universidade Federal de Ouro Preto, Escola de Medicina. Sala 113 B, Campus Morro do Cruzeiro. Ouro Preto (MG), Brasil. CEP 35400-000. E-mail: paulocrpcorreia@yahoo.com.br



Os PTA são uma classe reemergente de produtos de consumo, criados pela indústria do tabaco originalmente ainda nos anos 1980⁸. Os primeiros dispositivos faziam o aquecimento por ponta de carbono. Os produtos mais recentes vêm sendo promovidos pelos fabricantes como “instrumentos para cessação do tabagismo”, quando na realidade não o são.

DESENVOLVIMENTO

1. DEFINIÇÃO DE PTA/HTP

Existem várias definições de PTA.

a) Definição da campaign for tobacco free kids (CTFK)

— HTP são produtos de tabaco que requerem o uso de um dispositivo eletrônico para aquecer um bastão (*stick*) ou cápsula (*pod*) de tabaco comprimido⁹. O bastão ou a cápsula de tabaco é aquecida a uma temperatura alta o suficiente para produzir um aerossol inalável, mas a temperatura está abaixo da necessária para atingir a combustão completa⁹. Os sistemas HTP são totalmente integrados, de modo que o dispositivo de aquecimento e os cigarros ou cápsulas de cada sistema devem ser usados juntos⁹. Os sistemas são exclusivos de cada fabricante, de maneira que os componentes não são intercambiáveis⁹.

Embora seja uma boa definição, não contempla um aspecto particular e importante dos HTP: eles utilizam apenas tabaco reconstituído¹⁰. Já os cigarros combustíveis geralmente incluem folhas de tabaco (por exemplo, curado em estufa, *burley*, tabaco oriental), tabaco expandido e tabaco reconstituído.

b) Definição de Upadhyay et al.¹⁰

— HTP são produtos novos que permitem que os usuários inalem nicotina por meio do aquecimento (350 °C) do tabaco reconstituído em vez da combustão (900 °C), como ocorre nos cigarros convencionais¹⁰.

Utilizar as temperaturas definidas também é problemático por várias razões. Primeiramente, cada produto tem uma temperatura em que o tabaco é aquecido, segundo os relatos dos fabricantes. Além do mais, as temperaturas reportadas pela indústria podem não ser precisas: em alguns produtos HTP, foram registradas temperaturas de até 550 °C¹¹. Em segundo lugar, porque existem produtos híbridos como o *Ploom TECH* e o *lil Hybrid*, os quais primeiramente aquecem um líquido, que subsequentemente aquece o tabaco (ver mais adiante, letra d, dispositivos tipo 4). Esses dispositivos híbridos aquecem o tabaco a cerca de 30–40 °C⁹. Deve-se destacar a existência de combustão do tabaco

nos HTP: um artigo sobre o produto da marca iQOS mostrou evidências de pirólise¹². Pirólise é um sinônimo de combustão incompleta, como elegante e eloquentemente discutido em uma publicação do Instituto Karolinska¹³. Portanto, existe combustão do tabaco nos HTP.

c) Definição de uma empresa fabricante de HTP

— Produtos que “esquentam mas não queimam o tabaco” (*heat-not-burn*)¹⁴.

De longe, a pior e mais inadequada definição. Além de não caracterizar o tabaco, alega que não existiria combustão do tabaco nos HTP, o que é incorreto, conforme discutido anteriormente^{12,13}.

d) Definição da OMS de 2020

— Os HTP produzem aerossóis contendo nicotina e substâncias químicas tóxicas quando o tabaco é aquecido ou quando um dispositivo contendo tabaco é ativado. Esses aerossóis são inalados pelos usuários por meio do processo de sucção ou de fumar envolvendo um dispositivo. Eles contêm a substância altamente adictiva nicotina, bem como aditivos (que não são do tabaco), sendo geralmente aromatizados. O tabaco pode estar na forma de cigarros especialmente projetados (*sticks*) ou de cápsulas (*pods*) ou plugues (*plugs*)¹⁵. Os novos produtos incluem variantes de temperatura mais baixa e mais alta, dispositivos eletrônicos híbridos com tabaco e líquido, dispositivos com ponta de carbono, dispositivos que usam uma malha metálica perfurada com pequenos orifícios para aquecer uma cápsula de líquido pré-cheia e pré-selada, e outros que permitem que os usuários personalizem a temperatura e gerenciem a saída do aerossol e do sabor. Além disso, vários produtos dessa categoria estão em desenvolvimento, alguns dos quais baseados em novas tecnologias¹⁵.

Esta é uma excelente definição e caracterização, que evidencia a ampla gama de produtos existentes e em desenvolvimento. Apenas deixou de fora que o tabaco utilizado é o reconstituído.

No Brasil, o INCA define cigarros aquecidos ou PTA como “DEF que aquecem *sticks* de tabaco prensado, cápsulas de tabaco ou, no caso de produtos híbridos, o *stick* de tabaco prensado junto com um líquido. Ao serem aquecidos a uma alta temperatura, geram um aerossol”¹⁶.

2. TIPOS DE PTA

a) Tipo 1 – dispositivo semelhante ao cigarro (Figura 1)

O calor é fornecido por uma ponta de carbono prensada localizada na extremidade do produto, que deve



Figura 1. Desenho de dispositivo com aquecimento por ponta de carbono

Fonte: Nova Online¹⁷.

ser acesa como um cigarro convencional, ou seja, com um fósforo ou isqueiro padrão. São exemplos desse tipo os cigarros Premier e Eclipse (ver adiante).

Em 1988, a RJ Reynolds (RJR) foi a primeira empresa de tabaco a vender HTP aos consumidores, quando lançou o Premier nos Estados Unidos. Seu funcionamento foi assim descrito no *press release* de lançamento: “o ar quente passa por um rolo de tabaco; através de uma cápsula contendo grânulos revestidos com tabaco seco, aromas e glicerol; por um filtro de papel e por um filtro de cigarro padrão”¹⁸. O glicerol (VG) foi usado como agente gerador do aerossol (ver adiante na parte de umectantes), havendo menção nos documentos internos do potencial risco de câncer de pulmão em camundongos¹⁹. Foi disponibilizado em duas versões: regular e mentol. A inalação de nicotina do Premier promovia aumento do seu nível sanguíneo para 13 ng/ml²⁰, valor abaixo de um cigarro CC.

O Premier foi retirado do mercado em 1989. O fracasso do cigarro “sem fumaça” da RJR deveu-se, em parte, à propaganda boca a boca negativa generalizada sobre o sabor, cheiro, à qualidade e à dificuldade de acender e manter aceso o produto²¹.

A *British American Tobacco* (BAT) adquiriu a RJR em 2017 e deu seguimento aos PTA com ponta de carbono²², com seu produto batizado como Neocore.

Philip Morris International (PMI) também desenvolveu e finalizou em 2016 uma “plataforma” com aquecimento por ponta de carbono chamada de TEEPS²³. Foi lançada em 2017²⁴.

b) Tipo 2 – dispositivo que usa uma fonte de calor externa para aerossolizar a nicotina de minicigarros especialmente projetados (sticks)

Embora sejam distintos, esse é o projeto básico do iQOS (PMI) e do Glo (BAT) (Figura 2). O bastão (*stick*) de tabaco do iQOS chama-se *HeatStick*, enquanto o do Glo chama-se *Neostick*. Existe também o Pulze, produzido pela britânica *Imperial Tobacco*, cujo *stick* foi batizado ID²⁵.

O Glo é o produto HTP (a empresa chama de THP, *tobacco heating product*) carro-chefe da BAT. É um dispositivo alimentado por bateria que aquece os bastões de tabaco especialmente projetados a aproximadamente 240 °C²⁶. A empresa alega no seu *website* que o Glo teria sido “projetado no Reino Unido por meio de um processo que

envolveu mais de 100 especialistas em cinco continentes, incluindo cientistas, engenheiros, designers de produtos, especialistas em tabaco e toxicologistas”²⁶. Foi lançado na cidade japonesa de Sendai em dezembro de 2016²⁶.

Quando um *Neostick* (também referido abreviadamente como Neo) é introduzido no aparelho, o único botão de controle na parte frontal do dispositivo ativa o sistema de aquecimento²⁶. Leva 40 segundos para atingir a temperatura operacional. O usuário sabe que o dispositivo está pronto para uso quando o botão de controle está completamente iluminado²⁶. Quando o usuário leva o produto à boca e dá uma tragada, o ar passa pela parte inferior do Glo, passa pelo tabaco (que já está aquecido a cerca de 240 °C). Dessa forma, é criado um aerossol com nicotina, o qual é inalado pelo usuário²⁶. No final da sessão, o *Neostick* é removido e descartado²⁶. Cada “sessão” de uso dura três minutos e meio²⁶. Segundo um *site* de Portugal, há ainda um período suplementar de 10 a 15 segundos na Glo Hyper+, em que é possível dar mais uma ou duas tragadas depois do dispositivo avisar (por vibração) que o tempo chegou ao fim²⁷. A carga do aparelho permite até 30 sessões²⁶.

O produto já sofreu várias modificações desde a sua introdução em 2016²⁸.

O principal HTP que vem sendo vendido pela PMI em muitos países é o iQOS. O lançamento piloto ocorreu em Milão, na Itália, e em Nagoya, no Japão, em novembro de 2014¹¹. Portugal foi o terceiro mercado em que o produto foi disponibilizado; para uma lista sequencial de lançamento nos países, o leitor interessado pode consultar a página *web* da Universidade de Bath¹¹.

Para operar o iQOS, o usuário insere um bastão de tabaco (*stick*) no suporte (*holder*) e liga o dispositivo por meio de um interruptor. Isso inicia o aquecimento do tabaco por meio da lâmina de aquecimento inserida no plugue de tabaco. O suporte fornece calor ao *Stick* de tabaco por meio da lâmina de aquecimento por um período fixo de aproximadamente seis minutos e permite que até 14 tragadas sejam dadas durante esse período²⁹.



Figura 2. Esquema ilustrativo do encaixe do bastão de tabaco no sistema de aquecimento para os primeiros dispositivos iQOS

Fonte: Wikipédia³⁰.

Os *sticks* do iQOS (HEETS) incluem uma variedade de sabores, tais como tabaco, mentol, chiclete e lima³¹.

c) Tipo 3 – dispositivo que utiliza uma câmara selada aquecida como um microforno

A utilização desse tipo de aparelho requer que o usuário encha o “microforno” com a folha de tabaco moída para aerossolizar a nicotina¹¹. Existe uma bateria para fornecer a energia para aquecer a câmara, a qual transfere o calor por meio de contato físico para qualquer material que o usuário tenha colocado dentro dela¹¹. A fumaça é então inalada pelo usuário por meio do bocal¹¹. É assim que os produtos destinados à utilização de ervas secas ou de folhas secas de tabaco Pax 2 (Figura 3) e Pax 3 funcionam³².



Figura 3. Pax 2, dispositivo fechado à esquerda e aberto à direita; pode ser usado para tabaco ou maconha

Fonte: Bourque³³.

d) Tipo 4 – aparelhos híbridos, mistura entre DEF e tabaco aquecido

Combinam características de dois tipos de produtos: DEF e HTP. O funcionamento é pelo aquecimento de um líquido, o qual subsequentemente aquece pequenas quantidades de tabaco, e então é inalado pelo usuário. Exemplos desses produtos são o *Ploom TECH* (*Japan Tobacco International, JTI*), *iFuse* (*BAT*) e o *lil Hybrid* (*The Korea Tobacco and Ginseng Corporation, KT&G*). O nome *lil* é um acrônimo que significa *a Little Is a Lot* (do inglês, um pouco é muito)³¹.

3. O TABACO DOS PTA

Mas, afinal, o que é o tabaco reconstituído? Após o beneficiamento das folhas, cerca de 4% desse total torna-se resíduo constituído basicamente de talos (nervuras centrais das folhas) e de poeira oriunda do processamento³⁴.

Esses talos, que correspondem a aproximadamente 20% do peso total das folhas, apresentam maior teor de celulose que a lâmina – até 23% em massa –, impossibilitando o uso direto na confecção de cigarros, considerando que a celulose gera gosto desagradável durante a queima³⁴.

Os produtos iQOS e Glo contêm exclusivamente tabaco reconstituído^{10,11}.

Nos documentos secretos das indústrias de tabaco/nicotina, alojados na biblioteca virtual da Universidade da Califórnia em São Francisco (UCSF), é possível encontrar informações sobre tabaco reconstituído. A Philip Morris fabrica duas formas de tabaco reconstituído, RL (*Reconstituted Leaf*) e BL (*Blended Leaf*)³⁵. Essa indústria fabrica tanto o RL quanto o BL como uma forma de usar componentes do tabaco, como caules de tabaco, pequenos pedaços de folha de tabaco e pó de tabaco, que são subprodutos de seus processos de fabricação. Antes do advento do tabaco reconstituído, esses materiais de tabaco eram geralmente descartados³⁵. Para uso desses resíduos (tabaco reconstituído), existe um processo em que os talos são laminados formando uma estrutura semelhante a uma folha de papel (chamada de *cast-leaf*), que pode receber adição de flavorizantes e umectantes (ver adiante) para assim permitir o seu consumo³⁴. A indústria fabricante do iQOS admite fazer a adição de água, glicerina e goma guar³⁶. A folha reconstituída de tabaco *cast-leaf* é então moldada em um pequeno plugue por meio de um processo patenteado conhecido como “crimpagem” (*crimping*)³⁶, apenas citado, mas não explicado nas diversas publicações da empresa.

Um aspecto que deve ser salientado é que o bastão (*stick*) de tabaco contém quantidades muito menores de tabaco em comparação com um cigarro comburent³⁶. O peso do plugue de tabaco no bastão de tabaco é de aproximadamente 320 mg no iQOS, em comparação com os 550-700 mg encontrados nos cigarros convencionais³⁶.

4. ENTENDENDO OS UMECTANTES DO TABACO RECONSTITUÍDO E A COMPLEXA QUÍMICA DA QUEIMA DOS PTA

Um aspecto fundamental que deve ser compreendido é que a composição final do aerossol inalado pelo usuário de HTP depende do dispositivo utilizado, das configurações desse dispositivo (por exemplo, uso do *high mode* no dispositivo *with 2*) e dos ingredientes do *stick* de tabaco.

Umectantes são substâncias higroscópicas que retêm a umidade (água)³⁷. O 1,2-propanodiol (PG) e/ou a glicerina vegetal (ou glicerol – VG) são os umectantes usados no iQOS (para manter a umidade do tabaco) e nos e-líquidos de cigarros eletrônicos^{37,38}. Umectantes também são adicionados ao tabaco para facilitar a formação do aerossol (“atomização”)⁸. Esse aerossol serve como veículo para fornecer nicotina, a qual será absorvida pelos pulmões⁸.

Os bastões do produto iQOS (*HeatSticks*) contêm os umectantes glicerina vegetal – também chamado de VG (52,3 mg/bastão) – e propilenoglicol (PG, 2,04-2,57 mg/

HeatStick)³⁸. Essa quantidade é maior nos *HeatSticks* do que em cigarros convencionais.

Um estudo esclareceu sobre os efeitos da proporção de VG e PG nas características da fumaça liberada por HTP³⁹. Esse estudo mostrou que a liberação térmica do tabaco e dos seus umectantes inclui três estágios³⁹:

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

Como elegantemente demonstrado no estudo de Tong et al.³⁹, no processo real de fumar, a temperatura de liberação dos agentes atomizadores (VG e PG) deve ser compatível com a temperatura de decomposição térmica do tabaco (acima de 300 °C) para maximizar a capacidade de “atomização” e transporte dos agentes atomizadores (VG e PG)³⁹.

O estudo de Tong et al.³⁹ também elucida o porquê da maior proporção de VG em relação ao PG no iQOS. A utilização da termogravimetria (TG) das amostras de tabaco com os agentes atomizadores VG e PG em diferentes proporções mostrou que à medida que a proporção de VG no agente atomizador aumenta, a massa residual de resíduos na TG diminui. Quando a proporção de VG entre os agentes de atomização é maior que 90% em peso, a massa de resíduos diminui em cerca de 3% em peso, em comparação com a da amostra que usa PG puro como agente atomizador. Os resultados mostraram que o VG pode promover a decomposição térmica do tabaco e a liberação de fumaça melhor do que o PG⁴⁰. O leitor atento observará que a razão VG/PG no iQOS é de 95%.

5. NÍVEIS SÉRICOS DE NICOTINA ATINGIDOS COM O USO DE HTP

O dispositivo mais estudado é o iQOS. Por essa razão, restringir-se-á essa discussão ao conteúdo de nicotina desse dispositivo. Um estudo preliminar em animais apresentado nas Sessões Científicas do Congresso da *American Heart Association* em 2017⁴⁰, e depois publicado integralmente por Nabavizadeh et al.⁴¹, trouxe uma informação tanto necessária quanto preocupante. Os pesquisadores expuseram ratos (n=8/grupo) via cone nasal ao aerossol iQOS, fumaça principal de cigarro Marlboro ou ar limpo (como controle), dez vezes ao longo de cinco minutos, a fim de ter uma aproximação da forma como é feito o consumo de um único iQOS *HeatStick*. Os níveis séricos de nicotina imediatamente pós-exposição ao cigarro Marlboro atingiram valores típicos aos que ocorrem quando um humano fuma um cigarro: 15 ng/ml^{40,41}. Dessa forma, os autores validaram o seu sistema

de exposição que, portanto, se torna válido para estudar o iQOS. Os níveis séricos de nicotina imediatamente pós-exposição ao aerossol de iQOS foram mais de 4,5 vezes maiores do que com o cigarro comburente: 70,3 ng/ml^{40,41}.

Essa informação é crítica em razão do grande número de estudos que minimizam a dose de nicotina disponibilizada pelos HTP, muitos deles relacionados à indústria. Vem sendo frequentemente registrado em *papers* na literatura que “os níveis de nicotina contidos no aerossol liberado pelos HTP (versões regular e mentol) foram 70-80% dos registrados com CC”⁴²⁻⁴⁵. Até o excelente *paper* de Auer repete esse equívoco⁴⁶, mas deve-se considerar que ele foi publicado em julho de 2017; ou seja, um ano antes da publicação de Nabavizadeh (junho de 2018)⁴⁰.

6. PTA E CÂNCER

PTA contém tabaco. Não é nenhuma surpresa que os estudos das emissões produzidas pelos PTA tenham evidenciado uma ampla variedade de espécies químicas, tais como monóxido de carbono⁴⁷⁻⁴⁹, compostos orgânicos voláteis (VOC)⁴⁹, carbonilas^{50,51}, hidrocarbonetos policíclicos aromáticos (PAH)^{52,53}, metais⁵⁴, aminas aromáticas⁵⁵, n-alcanos⁵⁶, ácidos orgânicos⁵⁷, e material particulado⁵⁷⁻⁵⁹.

A carcinogênese do cigarro convencional parte de seus constituintes carcinogênicos (por exemplo, carcinógenos de nitrosamina específicos do tabaco)⁶⁰⁻⁶². Os mecanismos seguem, então, uma sequência bem estabelecida, desde a exposição repetida aos carcinógenos, em função da adição à nicotina, até a ativação metabólica dos carcinógenos, passando pela formação de adutos de DNA e consequentes mutações críticas nos genes de controle de crescimento que resultam em câncer⁶⁰⁻⁶².

Os usuários de tabaco aquecido “fumam” seus *sticks* de tabaco de forma diferente do que o cigarro convencional. Existe um aumento na intensidade das tragadas após a mudança para PTA, além de o fato de seus usuários serem forçados a fumar mais rapidamente (há um tempo para o desligamento do dispositivo), o que pode levar a um aumento na inalação de carbonilas e nicotina, trazendo riscos à saúde respiratória e induzindo um nível maior de dependência à nicotina¹². O mesmo estudo revelou que ocorre a liberação de formaldeído cianoidrina a 90 °C, bem abaixo da temperatura máxima atingida durante o uso normal. Isso é muito preocupante, pois o formaldeído cianoidrina é altamente tóxico em concentrações muito baixas¹². Outro estudo fez a quantificação de compostos carbonílicos voláteis tóxicos originados pela pirólise de PG e VG sob temperaturas precisamente controladas na ausência de nicotina e aditivos de sabor⁶³. Quantidades significativas de formaldeído (cancerígeno classe 1 do



International Agency for Research on Cancer – IARC) e acetaldeído foram geradas em temperaturas $\geq 215^\circ\text{C}$ tanto para o PG quanto para o VG, e o aquecimento do VG a temperaturas superiores a 270°C resultou na formação de acroleína⁶³. O VG produz muito mais formaldeído que o PG⁶³. A exposição a essas carbonilas reativas (formaldeído, acetaldeído e acroleína) está relacionada com a patogênese (causa processo inflamatório, levando ao aumento de eosinófilos, produção de colágeno e remodelamento das vias aéreas, além de alterações da funcionalidade mitocondrial, indução de estresse oxidativo e limitação do fluxo aéreo)⁶⁴ e exacerbação da asma⁶⁵.

Em uma comparação de biomarcadores em usuários de PTA *versus* abstinentes do fumo, outros três biomarcadores (além do 3-HPMA) estavam significativamente elevados entre os usuários de HTP: 4-(metilnitrosamino)-1-(3-piridil)-1-butanol (NNAL), n-nitrosornicotina (NNN) e equivalentes totais de nicotina (TNeq)¹³. NNAL e NNN são duas nitrosaminas específicas do tabaco (TSNA), as quais são geradas no processo de cura do tabaco (e não pela combustão), sendo transferidas do HTP para o aerossol que ele gera ao ser usado⁶⁶. São classificadas como classe 1 pela IARC (comprovadamente cancerígenas para seres humanos). Leigh et al. mostraram que o iQOS emite níveis substanciais de ambas, além de outras duas TSNA, da mesma forma que outros produtos de tabaco combustíveis⁶⁶. A exposição a nitrosaminas específicas do tabaco está associada a cânceres de pulmão, nariz, esôfago, fígado, pâncreas e colo do útero⁶⁷.

Uma explicação necessária: a agência do governo americano *Food and Drug Administration* (FDA) publicou uma lista preliminar de 93 constituintes nocivos e potencialmente nocivos (*harmful and potentially harmful constituents* – HPHC) de produtos de tabaco em abril de 2012⁶⁷. Essa lista de HPHC concentra-se em produtos químicos que estão ligados aos cinco efeitos mais graves do uso do tabaco para a saúde (câncer, doenças cardiovasculares, efeitos respiratórios, problemas reprodutivos e dependência)⁶⁷. Em outubro de 2019, o FDA atualizou a lista de HPHC, com a inclusão do glicidol e do etileno glicol⁶⁸. O glicidol é um subproduto térmico do glicerol⁶⁸ que foi classificado pela IARC como provável carcinógeno (grupo 2A). St. Helen et al. enfatizam que a PMI relatou níveis no iQOS de apenas 40 dos 93 HPHC da lista de HPHC da FDA no *mainstream* aerossol iQOS⁶⁹. Os níveis de 56 outros constituintes, que não estão incluídos na lista da fabricante (chamada PMI-58) ou na lista de HPHC da FDA, foram mais altos nas emissões da iQOS: 22 eram pelo menos 200% mais altos e sete eram pelo menos 1.000% mais altos do que na fumaça de cigarro de referência 3R4F⁶⁹.

VOC como benzeno, tolueno e isopreno também são prejudiciais quando inalados; muitos causam

câncer, e alguns também afetam os sistemas respiratório, cardiovascular e reprodutor⁶⁷.

Considerando especificamente o acenafteno, que é um PAH presente na fumaça de PTA: a substância é gerada pela combustão incompleta do tabaco, constituindo um hidrocarboneto derivado do naftaleno⁷⁰. Níveis quase três vezes mais altos de acenafteno foram relatados na fumaça de PTA em comparação com a dos cigarros convencionais⁴⁶. A Agência de Proteção Ambiental Americana (do inglês, *Environmental Protection Agency*, EPA) considera que “as informações são inadequadas para avaliar o potencial carcinogênico” da substância, já que não há estudos de longo prazo por via oral ou por inalatória em animais, nem estudos epidemiológicos disponíveis⁷⁰. De forma semelhante, a IARC categoriza o potencial carcinogênico do acenafteno como Grupo 3, “não classificável quanto à carcinogenicidade em seres humanos”⁷¹.

Os produtos HTP com cápsulas (FC-HTP) merecem consideração especial. A cápsula embutida no filtro inclui vários sabores como mentol e frutas (por exemplo, manga, cereja, uva e laranja)⁷². As cápsulas de sabor podem fazer com que os fumantes inalem mais profundamente, pelos seus efeitos de resfriamento, paralisia e analgesia⁷³. Além disso, o mentol aumenta a absorção dos componentes da fumaça do tabaco, a permeabilidade pulmonar e a ingestão de nicotina e carcinógenos, e promove retardo do metabolismo da nicotina/cotina⁷³.

Lim et al.⁷² avaliaram as quantidades de VOC geradas por FC-HTP⁷². Quando as cápsulas dos cigarros FC-HTP foram quebradas, as concentrações totais de VOC aumentaram até oito vezes⁷². Os principais VOC liberados após a quebra das cápsulas aromatizadas foram butirato de etila (lil), acetato de isoamila (lil) e limoneno (Glo)⁷³. A exposição à 2,3-butanodiona (ou diacetil⁷⁴) excede em cerca de três vezes o limite máximo de ingestão diária estabelecido pelas diretrizes do *National Institute for Occupational Safety & Health* (NIOSH)⁷². O diacetil está relacionado a uma doença pulmonar chamada bronquiólite obliterante, conhecida popularmente nos Estados Unidos pelo termo “pulmão de pipoca” (*popcorn lung*). Exposições por inalação ao agente aromatizante diacetil em seu local de produção causaram doença obstrutiva irreversível das vias aéreas em trabalhadores anteriormente saudáveis. Mas não é só isso: o diacetil pode ser carcinogênico após a exposição por inalação⁷⁵. A citotoxicidade sustentada e a proliferação celular resultantes da exposição crônica ao diacetil, em combinação com a formação relatada de adutos de DNA, provavelmente contribuem para a indução de tumores respiratórios⁷⁵. Os dados ainda não são suficientes para classificar esse produto químico quanto à carcinogenicidade⁷⁵.

Em sintonia com a literatura não produzida pelas indústrias de tabaco/nicotina, outra análise dos componentes químicos do produto iQOS constatou que, em termos de biomarcadores clínicos de doenças, o iQOS não é significativamente diferente dos cigarros convencionais⁷⁷. Popova et al. destacam que o pedido de registro do iQOS como produto de tabaco de risco modificado feito pela PMI ao FDA nos Estados Unidos não encontra respaldo científico⁷². As alegações de risco reduzido e de exposição reduzida são percebidas pelas pessoas como indicativas de risco reduzido⁷⁶. Os autores contestam a decisão da agência, que permitiu à PMI promover o seu produto iQOS como “produto de exposição reduzida”. Enfatizam que essa permissão é uma repetição legalmente sancionada da fraude dos cigarros “light”, ocorrida no século XX⁷⁶.

A pesquisa sobre biomarcadores para avaliar produtos de tabaco e nicotina floresceu nos últimos 15 anos⁷⁷. Mas os biomarcadores de exposição têm capacidade limitada de prever mudanças no risco de doenças⁷⁷. Não é a pretensão aqui listar todas as substâncias do tabaco que podem estar envolvidas na gênese de câncer. Para o leitor interessado nessa perspectiva, é recomendada a revisão de Bjurlin et al.⁷⁸, que apresenta um quadro didático e a classificação de cada substância pela IARC, em usuários de cigarros eletrônicos, com foco em biomarcadores de câncer de bexiga. Existe uma revisão sistemática específica para identificar biomarcadores de exposição presentes na urina de usuários de PTA associados ao câncer de bexiga e que comparou os níveis quantitativos de biomarcadores com os observados em usuários de cigarros combustíveis⁷⁹. Svendsen et al.⁷⁹ obtiveram 561 artigos e 30 ensaios clínicos. Destes, 11 estudos atenderam aos critérios de inclusão. Os autores identificaram 29 biomarcadores de exposição presentes na urina dos usuários de HTP, que refletem a exposição a 21 compostos originais, dos quais 14 são carcinógenos e dez têm uma ligação conhecida com o câncer de bexiga⁷⁹. O leitor atento verificará que a Tabela 1 de Svendsen et al. lista 11 biomarcadores classe 1 do IARC⁷⁹. Para essa classe, níveis menores do biomarcador não garantem ausência ou menor risco de câncer, pois não há nível seguro de exposição/consumo. Em outras palavras, os biomarcadores dessa classe não podem estar presentes em nenhuma quantidade; se estiverem, há risco aumentado de câncer. A OMS destaca em uma de suas publicações que há falta de estudos independentes de biomarcadores em usuários de PTA⁷⁷. De qualquer forma, a exposição urotelial crônica a carcinógenos da bexiga é preocupante⁷⁹ e a magnitude de risco de câncer de bexiga permanece desconhecida atualmente. Ainda são necessários mais estudos de longo prazo para elucidar o risco de câncer de bexiga decorrente do uso de PTA⁷⁹.

O câncer de pulmão é o tipo mais comum e a principal causa de morte por câncer em todo o mundo – estima-se que houve 2,09 milhões de novos casos (11,6% do total de casos de câncer) e 1,76 milhão de mortes (18,4% do total de mortes por câncer) em 2018⁸⁰.

O câncer de pulmão se origina de células-tronco cancerígenas (*cancer stem cells*, CSC), as quais constituem uma população menor de células em tumores e contribuem para a resistência a medicamentos e à sua recorrência⁸¹. Hirata et al.⁸¹ investigaram os efeitos do extrato de fumaça (CSE) de PTA em CSC de pulmão em linhas celulares de câncer de pulmão. Os autores descobriram que os CSE induziram a proliferação de CSC de pulmão e aumentaram os níveis de expressão dos marcadores de células-tronco⁷⁷. Além disso, o CSE induziu a expressão da transição epitelial-mesenquimal (EMT) e a produção de citocinas⁸¹. Esses resultados sugerem que os HTP podem induzir CSC de pulmão *in vitro*⁸¹.

Braznell et al.⁸⁰ examinaram os dados de biomarcadores existentes para avaliar o risco de câncer de pulmão causado pelos PTA. O grupo identificou todos os biomarcadores de exposição e possíveis danos medidos em estudos com PTA e avaliou sua adequação com base nas características ideais para medir o risco de câncer de pulmão e o uso do tabaco. Foi feita uma síntese dos efeitos dos PTA nos biomarcadores mais adequados em fumantes de cigarros que passaram a usar PTA e comparados com a continuação do consumo de cigarros comuns ou a interrupção do consumo⁸¹. Um total de 16 dos 82 biomarcadores (7 de exposição e 9 de dano potencial) medidos em ensaios clínicos foram associados ao uso do tabaco e ao câncer de pulmão, correlacionados de forma dose-dependente com o tabagismo, modificáveis após a cessação, medidos dentro de um período apropriado e com resultados publicados⁸¹. Três dos biomarcadores de exposição melhoraram significativamente em fumantes que mudaram para PTA e não foram significativamente diferentes da cessação⁸¹. Os 13 biomarcadores restantes não melhoraram – e, em alguns casos, pioraram com a mudança para PTA – ou foram afetados de forma inconsistente nos estudos⁸¹. Não havia dados adequados para estimar o risco de câncer de pulmão dos PTA em não fumantes⁸¹. Assim, a conclusão do estudo é que grande parte dos dados de biomarcadores existentes sobre os PTA são inadequados para determinar o risco de câncer de pulmão causado pelos PTA⁸¹. Em particular, há uma escassez de dados sobre o risco absoluto de câncer de pulmão dos PTA. Esse risco poderá ser estimado no futuro por meio de comparações (estudos epidemiológicos) de fumantes que pararam de fumar, indivíduos que nunca fumaram, mas foram expostos à fumaça de PTA, e indivíduos que nunca fumaram e que começaram a usar PTA.



CONCLUSÃO

HTP são produtos de tabaco que requerem o uso de um dispositivo eletrônico para aquecer um bastão (*stick*) ou cápsula (*pod*) ou plugues (*plugs*) de tabaco comprimido. Produzem aerossóis contendo, simplificada, altas concentrações de nicotina, aditivos e substâncias químicas tóxicas que são inalados pelos usuários pelo processo de sucção ou de fumar envolvendo esse tipo de dispositivo eletrônico para fumar. Os efeitos adversos à saúde em longo prazo do uso de PTA, especialmente a magnitude dos riscos de vários tipos de câncer são atualmente desconhecidos, pela falta de estudos confiáveis de longo prazo. Entretanto, quando se avaliam os biomarcadores clínicos de doenças, os PTA não são significativamente diferentes dos cigarros convencionais e, portanto, é de se esperar desfechos clínicos negativos diversos, incluindo vários cânceres.

As comunidades de controle do tabaco/nicotina e a de prevenção, controle e tratamento de câncer devem seguir vigilantes com proposições de leis no Congresso Nacional. É preciso seguir em defesa da Resolução n.º 855/2024⁵ da Anvisa. Essa resolução protege a saúde pública ao regular produtos fumígenos (sejam eles de tabaco ou não), proibindo os dispositivos eletrônicos para fumar no país (dentro dessa categoria, fazem parte os cigarros eletrônicos e os PTA).

CONTRIBUIÇÕES

Ambos os autores contribuíram substancialmente na concepção e no planejamento do estudo; na obtenção, análise e interpretação dos dados; na redação e revisão crítica; e aprovação final da versão a ser publicada.

DECLARAÇÃO DE CONFLITOS DE INTERESSE

Nada a declarar.

DECLARAÇÃO DE DISPONIBILIDADE DE DADOS

Todos os conteúdos subjacentes ao texto do artigo estão contidos no manuscrito.

FONTES DE FINANCIAMENTO

ACT Promoção da Saúde.

REFERÊNCIAS

1. Neal D, Freedman MJ, et al. Chapter 2.1 Tobacco products: massive and still growing causes of cancer worldwide. In: Wild CP, Weiderpass E, Stewart BW, editores. World cancer report: cancer research for cancer prevention [Internet]. Lyon: International Agency for Research on Cancer; 2020. [acesso 2025 jan 25]. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK606449/>
2. World Health Organization. WHO report on the global tobacco epidemic, 2023: protect people from tobacco smoke [Internet]. Geneva: WHO; 2023. [Disponível em: 2025 jan 20]. Disponível em: <https://iris.who.int/bitstream/handle/10665/372043/9789240077164-eng.pdf?sequence=1>
3. Agência Nacional de Vigilância Sanitária [Internet]. Brasília, DF: ANVISA; [sem data]. Cigarro eletrônico - Dispositivos Eletrônicos para Fumar (DEFs), 2016. [acesso 2025 jun 10]. Disponível em: <https://www.gov.br/anvisa/pt-br/assuntos/tabaco/cigarro-eletronico>
4. Ministério da Saúde (BR). Resolução nº 46, de 28 de agosto de 2009. Proíbe a comercialização, a importação e a propaganda de quaisquer dispositivos eletrônicos para fumar, conhecidos como cigarro eletrônico. Diário Oficial da União, Brasília, DF. 2009 ago 31; Edição 166; Seção 1:45.
5. Agência Nacional de Vigilância Sanitária (BR). Resolução da Diretoria Colegiada RDC no 855, de 23 de abril de 2024. Proíbe a fabricação, a importação, a comercialização, a distribuição, o armazenamento, o transporte e a propaganda de dispositivos eletrônicos para fumar. Diário Oficial da União, Brasília, DF. 2024 abr 24; Edição 79; Seção 1:110.
6. University of Bath. Tobacco companies targeting health professionals: the tactics. Tobacco Tactics [Internet]. 2025 abr 15. [acesso 2025 jun 5]. Disponível em: <https://www.tobaccotactics.org/article/targeting-health-professionals-the-tactics/>
7. Momosaka T, Saito J, Otsuki A, et al. Associations of individual characteristics and socioeconomic status with heated tobacco product harmfulness perceptions in Japan: a nationwide cross-sectional study (inform Study 2020). J Epidemiol. 2024;34(9):JE20230177. doi: <https://doi.org/10.2188/jea.je202301778>
8. World Health Organization. Heated tobacco products: summary of research and evidence of health impacts [Internet]. Geneva: WHO; 2023. [acesso 2025 jan 25]. Disponível em: https://www.drugsandalcohol.ie/39268/1/Heated_tobacco_products.pdf
9. Heated tobacco products: definition and global market [Internet]. Tobacco Free Kids. 2020 out. [Acesso 2025 jan 25]. Disponível em: https://assets.tobaccofreekids.org/global/pdfs/en/HTP_definition_en.pdf
10. Upadhyay S, Rahman M, Johanson G, et al. Heated Tobacco products: insights into composition and toxicity. Toxics. 2023;11(8):667. doi: <https://doi.org/10.3390/toxics11080667>

11. World Health Organization Regional Office for Europe. Heated tobacco products: a brief. Genebra: WHO; 2020. [Acesso 2025 jan 25]. Disponível em: <https://iris.who.int/bitstream/handle/10665/350470/WHO-EURO-2020-4571-44334-64934-eng.pdf?sequence=3>
12. Davis B, Williams M, Talbot P. IQOS: evidence of pyrolysis and release of a toxicant from plastic. *Tob Control*. 2019;28(1):34-41. doi: <https://doi.org/10.1136/tobaccocontrol-2017-054104>
13. Ganguly K, Upadhyay S, Rahman M, et al. Expert opinion on heated tobacco products [Internet]. Paris: Institute of Environmental Medicine; 2023. <https://ki.se/media/259069/download>
14. Philip Morris International [Internet]. Berna: PMI; [sem data]. Heat-not-burn products explained-glossary, 2023. [acesso 2025 jan 25]. Disponível em: https://www.pmi.com/glossary-section/glossary/heat-not-burn-products#:~:text=Heat-not-burn products%2C,reduced compared to cigarette smoke*
15. World Health Organization. Heated tobacco products information sheet [Internet]. 2. ed. Genebra: WHO; 2020. [acesso 2025 jan 25]. Disponível em: <https://www.who.int/publications/i/item/WHO-HEP-HPR-2020.2>
16. Instituto Nacional de Câncer. Impacto do uso de produtos de tabaco aquecido na qualidade do ar em ambientes fechados [Internet]. Rio de Janeiro: INCA; 2023. [Acesso 2025 jan 25]. Disponível em: https://ninho.inca.gov.br/jspui/bitstream/123456789/15141/1/3_Sumário Executivo 3.pdf
17. Anatomia de um Cigarro [Internet]. Nova Online. 2001 out. [acesso 2025 jan 25]. Disponível em: https://www.pbs.org/wgbh/nova/cigarette/anat_text.html
18. Reynolds RJ. Press release. Winston-Salem, n.c. when smoker light the carbon heat source in the tip of r.j. Reynolds tobacco co.'s new premier cigarette, warm air passes through a tobacco roll; press release [Internet]. Winston-Salem: Reynolds Building; 1988. [acesso 2025 jan 25]. Disponível em: <https://www.industrydocuments.ucsf.edu/tobacco/docs/#id=slny0078>
19. Hayes JR, Steele RH. A review of the toxicology of glycerol. To review the biological activity of selected smoke components from premier prototypes [Internet]. Winston-Salem: Reynolds Building; 1994. [acesso 2025 jan 25]. Disponível em: <https://www.industrydocuments.ucsf.edu/tobacco/docs/#id=nkbb0079>
20. Stapleton JA, Russell MAH, Sutherland G, et al. Nicotine availability from eclipse tobacco-heating cigarette. *Psychopharmacology (Berl)*. 1998;139(3):288-90. doi: <https://doi.org/10.1007/s002130050719>
21. Anderson SJ, Ling PM. "And they told two friends... and so on": RJ Reynolds' viral marketing of eclipse and its potential to mislead the public. *Tob Control*. 2008;17(4):222-9. doi: <https://doi.org/10.1136/tc.2007.024273>
22. Tobacco Control Legal Consortium. Heated cigarettes: how states can avoid getting burned. Public Health Law Center [Internet] 2018 ago. [acesso 2025 jan 25]. Disponível em: <https://publichealthlawcenter.org/sites/default/files/resources/Heated-Cigarettes-2018.pdf>
23. Philip Morris International. Sustainability report communication on progress 2016: United Nations Global Compact [Internet]. Lausanne: PMI; 2016. [acesso 2025 jan 25]. Disponível em: https://www.pmi.com/resources/docs/default-source/pmi-sustainability/pmi_sustainability_report_2016.pdf?sfvrsn=143382b5_2
24. Philip Morris International. Sustainability Report 2017 [Internet]. Lausanne: PMI; 2017. [acesso 2025 jan 25]. Disponível em: https://www.pmi.com/resources/docs/default-source/sustainability-reports-and-publications/pmi-sustainability-report-2017.pdf?sfvrsn=7aef95b5_4
25. Pulze Portugal – Preço 19 EUR [Internet]. YouTube. Publicado em 2025 jul 10 [acesso 2025 jul 11]. Disponível em: <https://www.youtube.com/watch?v=Ezq7PqLqBjk>
26. British American Tobacco [Internet]. Londres: BAT; 2020. British American tobacco website, tobacco heating products, 2020 fev 6. [acesso 2025 jan 25]. Disponível em: https://web.archive.org/web/20200206085143/https://www.bat.com/group/sites/UK__9D9KCY.nsf/vwPagesWebLive/DOAWUGNJ#
27. Trendy Report [Internet]. Lisboa: FIDEMO; [2011]. Durand R. BAT Glo Hyper+. Experimentámos a nova máquina de tabaco aquecido que quer ser a concorrente da IQOS, 2022 maio 27 [acesso em 2024 dez 15]. <https://trendy.pt/2022/05/bat-glo-hyper-testamos-a-nova-maquina-de-tabaco-aquecido-que-quer-ser-a-concorrente-da-iqos/>
28. British American Tobacco [Internet]. Londres: BAT; 2020. British American Tobacco website, 2013-2023 new categories-a decade of reduced-risk products and portfolio transformation, 2023. [acesso 2025 jan 25]. Disponível em: https://www.bat.com/group/sites/UK__CRHJSY.nsf/vwPagesWebLive/DOCS4JKT#
29. Elias J, Dutra LM, Helen G, et al. Revolution or redux? Assessing IQOS through a precursor product. *Tob Control*. 2018;27(Supl 1):s102-10. doi: <https://doi.org/10.1136/tobaccocontrol-2018-054327>
30. Iqos [Internet]. São Francisco: Wikipédia; 2024. [Acesso 2025 jul 9, Atualizado 2025 jun 4]. Disponível em: <https://en.wikipedia.org/wiki/Iqos>
31. Cho YJ, Thrasher JF. Flavour capsule heat-sticks for heated tobacco products. *Tob Control*. 2019;28(e2):e158-9. doi: <https://doi.org/10.1136/tobaccocontrol-2018-054472>
32. Ramamurthi D, Chau C, Jackler RK. JUUL and other stealth vaporisers: hiding the habit from parents and teachers. *Tob Control*. 2019;28(6):610-16. doi: <https://doi.org/10.1136/tobaccocontrol-2018-054455>



33. Bourque B. Pax 2 review: the pax 2 is truly the ipod of vaporizers. *Digitaltrends* [Internet]. 2019 ago 23. [acesso 2025 jun 30]. Disponível em: <https://www.digitaltrends.com/cool-tech/ploom-pax-2-review/>
34. Tuzzin G, Godinho M, Dettmer A, et al. Análise estatística da polpação de talos de tabaco por explosão a vapor. *O Pap*. 2015;76(9):61-70.
35. Lenzi JC. N393: reconstituted tobaccos [Internet]. Lausanne: PMI; 1995. [acesso 2025 jun 30]. Disponível em: <https://www.industrydocuments.ucsf.edu/docs/nlhx0093>
36. Smith MR, Clark B, Lüdicke F, et al. Evaluation of the tobacco heating system 2.2. part 1: description of the system and the scientific assessment program. *Regul Toxicol Pharmacol*. 2016;81:S17-26. doi: <https://doi.org/10.1016/j.yrtph.2016.07.006>
37. Stefaniak AB, Ranpara AC, Virji MA, et al. Influence of e-liquid humectants, nicotine, and flavorings on aerosol particle size distribution and implications for modeling respiratory deposition. *Front Public Heal*. 2022;10:1-13. doi: <https://doi.org/10.3389/fpubh.2022.782068>
38. Zuck KC. Evidence Related to the health risk of IQOS use [Internet]. 2018 jan 25. [acesso 2025 jun 30]. Disponível em: <https://www.fda.gov/media/110744/download>
39. Tong Y, Xiong Y, Yan Q, et al. Effects of glycerol and propylene glycol on smoke release of heat-not-burn tobacco products. *J Phys Conf Ser*. 2021;1802:022025. doi: <https://doi.org/10.1088/1742-6596/1802/2/022025>
40. Nabavizadeh P, Liu J, Ibrahim S, et al. Impairment of endothelial function by inhalation of heat-not-burn tobacco aerosol. *Circulation* [Internet]. 2018 [acesso 2025 jun 30];136(Supl 1):A16035. https://www.ahajournals.org/doi/10.1161/circ.136.suppl_1.16035
41. Nabavizadeh P, Liu J, Havel CM, et al. Vascular endothelial function is impaired by aerosol from a single IQOS heatstick to the same extent as by cigarette smoke. *Tob Control*. 2018;27(Supl 1):s13-9. doi: <https://doi.org/10.1136/tobaccocontrol-2018-054325>
42. Jaccard G, Tabin Djoko D, Moennikes O, et al. Comparative assessment of HPHC yields in the tobacco heating system THS2.2 and commercial cigarettes. *Regul Toxicol Pharmacol*. 2017;90:1-8. doi: <https://doi.org/10.1016/j.yrtph.2017.08.006>
43. Li X, Luo Y, Jiang X, et al. Chemical analysis and simulated pyrolysis of tobacco heating system 2.2 compared to conventional cigarettes. *Nicotine Tob Res*. 2019;21(1):111-8. doi: <https://doi.org/10.1093/ntn/nty005>
44. Mallock N, Böss L, Burk R, et al. Levels of selected analytes in the emissions of “heat not burn” tobacco products that are relevant to assess human health risks. *Arch Toxicol*. 2018;92(6):2145-9. doi: <https://doi.org/10.1007/s00204-018-2215-y>
45. Brossard P, Weitkunat R, Poux V, et al. Nicotine pharmacokinetic profiles of the Tobacco Heating System 2.2, cigarettes and nicotine gum in Japanese smokers. *Regul Toxicol Pharmacol*. 2017;89:193-9. doi: <https://doi.org/10.1016/j.yrtph.2017.07.032>
46. Auer R, Concha-Lozano N, Jacot-Sadowski I, et al. Heat-not-burn tobacco cigarettes: smoke by any other name. *JAMA Intern Med*. 2017;177(7):1050-2. doi: <https://doi.org/10.1001/jamainternmed.2017.1419>
47. Nga JDL, Hakim SL, Bilal S. Comparison of end tidal carbon monoxide levels between conventional cigarette, electronic cigarette and heated tobacco product among Asiatic smokers. *Subst Use Misuse*. 2020;55(12):1943-8. doi: <https://doi.org/10.1080/10826084.2020.1781180>
48. Caponnetto P, Maglia M, Prosperini G, et al. Carbon monoxide levels after inhalation from new generation heated tobacco products. *Respir Res*. 2018;19(1):164. doi: <https://doi.org/10.1186/s12931-018-0867-z>
49. Lu F, Yu M, Chen C, et al. The emission of VOCs and CO from heated tobacco products, electronic cigarettes, and conventional cigarettes, and their health risk. *Toxics*. 2022;10(1):8. doi: <https://doi.org/10.3390/toxics10010008>
50. Wang HT, Wang PH, Chen CY, et al. Comparison of carbonyls and tobacco-specific nitrosamines in aerosols of heated tobacco products and conventional cigarette smoke using both targeted and untargeted analytical methods. *Regul Toxicol Pharmacol*. 2025;157:105786. doi: <https://doi.org/10.1016/j.yrtph.2025.105786>
51. Sussman RA, Sipala F, Emma R, et al. Aerosol emissions from heated tobacco products: a review focusing on carbonyls, analytical methods, and experimental quality. *Toxics*. 2023;11(12):947. doi: <https://doi.org/10.3390/toxics11120947>
52. Solomou N, Fernández E, Szafnauer R, et al. Total and bioavailable polycyclic aromatic hydrocarbons in unused and operated heat-not-burn tobacco products and conventional cigarettes. *Chemosphere*. 2023;335:139050. doi: <https://doi.org/10.1016/j.chemosphere.2023.139050>
53. Dusauroir R, Zarccone G, Verrielle M, et al. Comparison of the chemical composition of aerosols from heated tobacco products, electronic cigarettes and tobacco cigarettes and their toxic impacts on the human bronchial epithelial BEAS-2B cells. *J Hazard Mater*. 2021;401:123417. doi: <https://doi.org/10.1016/j.jhazmat.2020.123417>
54. Świsłowski P, Śmiechowicz B, Rajfur M. Effects of tobacco smoke on indoor air quality: the use of mosses in biomonitoring. *J Environ Heal Sci Eng*. 2022;20(1):485-93. doi: <https://doi.org/10.1007/s40201-022-00794-2>
55. Scherer G, Riedel K, Pluym N, et al. Assessment of the exposure to aromatic amines in users of various tobacco/

- nicotine products. *ACS Omega*. 2022;7(45):41775-82. doi: <https://doi.org/10.1021/acsomega.2c06130>
56. Ruprecht AA, Marco C, Saffari A, et al. Environmental pollution and emission factors of electronic cigarettes, heat-not-burn tobacco products, and conventional cigarettes. *Aerosol Sci Technol*. 2017;51(6):674-84. doi: <https://doi.org/10.1080/02786826.2017.1300231>
 57. Zervas EN, Matsouki NE, Tsipa CF, et al. Particle emissions from heated tobacco products. *Tob Prev Cessat*. 2024;10(abril):15. doi: <https://doi.org/10.18332/tpc/185870>
 58. Protano C, Manigrasso M, Avino P, et al. Second-hand smoke exposure generated by new electronic devices (IQOS® and e-cigs) and traditional cigarettes: submicron particle behaviour in human respiratory system. *Ann di Ig Med Prev e di Comunita*. 2016;28(2):109-12. doi: <https://doi.org/10.7416/ai.2016.2089>
 59. Protano C, Manigrasso M, Avino P, et al. Second-hand smoke generated by combustion and electronic smoking devices used in real scenarios: ultrafine particle pollution and age-related dose assessment. *Environ Int*. 2017;107:190-5. doi: <https://doi.org/10.1016/j.envint.2017.07.014>
 60. Hecht SS, Hatsukami DK. Smokeless tobacco and cigarette smoking: chemical mechanisms and cancer prevention. *Nat Rev Cancer*. 2022;22(3):143-55. doi: <https://doi.org/10.1038/s41568-021-00423-4>
 61. Hecht SS, Stepanov I, Carmella SG. Exposure and metabolic activation biomarkers of carcinogenic tobacco-specific nitrosamines. *Acc Chem Res*. 2016;49(1):106-14. doi: <https://doi.org/10.1021/acs.accounts.5b00472>
 62. Hecht SS. Tobacco carcinogens, their biomarkers and tobacco-induced cancer. *Nat Rev Cancer*. 2003;3(10):733-44. doi: <https://doi.org/10.1038/nrc1190>
 63. Wang P, Chen W, Liao J, et al. A device-independent evaluation of carbonyl emissions from heated electronic cigarette solvents. *PLoS One*. 2017;12(1):e0169811. doi: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0169811>
 64. Lee A, Lee SY, Lee K-S. The use of heated tobacco products is associated with asthma, allergic rhinitis, and atopic dermatitis in Korean adolescents. *Sci Rep*. 2019;9(1):17699. doi: <https://doi.org/10.1038/s41598-019-54102-4>
 65. Clapp PW, Jaspers I. Electronic cigarettes: their constituents and potential links to asthma. *Curr Allergy Asthma Rep*. 2017;17(79). doi: <https://doi.org/10.1007/s11882-017-0747-5>
 66. Leigh NJ, Palumbo MN, Marino AM, et al. Tobacco-specific nitrosamines (TSNA) in heated tobacco product IQOS. *Tob Control*. 2018;27(Supl 1):s37-8. doi: <https://doi.org/10.1136/tobaccocontrol-2018-054318>
 67. U.S. Food and Drug Administration [Internet]. Silver Spring: FDA; [sem data]. Harmful and potentially harmful constituents in tobacco products and tobacco smoke: established list. 2012 abr [Acesso 2020 dez 8, atualizado em 2019 out]. Disponível em: <https://www.fda.gov/tobacco-products/rules-regulations-and-guidance-related-tobacco-products/harmful-and-potentially-harmful-constituents-tobacco-products-and-tobacco-smoke-established-list>
 68. U.S. Food and Drug Administration. Harmful and potentially harmful constituents in tobacco products; established list; proposed additions. *Fed Regist*. 2019;84(150):38032-5.
 69. St.Helen G, Jacob III P, Nardone N, et al. IQOS: examination of Philip Morris International's claim of reduced exposure. *Tob Control*. 2018;27(Supl 1):s30-6. doi: <https://doi.org/10.1136/tobaccocontrol-2018-054321>
 70. U.S. Environmental Protection Agency. Peer-Reviewed Provisional Toxicity Value for Acenaphthene (CASRN 83-32-9) [Internet]. 2011 jun 4. [acesso 2025 jun 30]. Disponível em: <https://cfpub.epa.gov/ncea/pprtv/documents/Acenaphthene.pdf>
 71. International Agency for Research on Cancer. Monograph 92: some non-heterocyclic polycyclic aromatic hydrocarbons and some related exposures [Internet]. Lyon: IARC; 2010. [acesso 2025 jun 30]. Disponível em: <http://monographs.iarc.fr/ENG/Monographs/vol92/mono92-14.pdf>
 72. Lim D-H, Ahmadi Y, Kim Y-H, et al. The extent of harmful volatile organic compounds released when smoking after breaking the flavor capsules of heat-not-burn (HNB) cigarette products. *Environ Res*. 2023;216:114501. doi: <https://doi.org/10.1016/j.envres.2022.114501>
 73. Kim HS, Pack EC, Koo YJ, et al. Quantitative analysis of menthol and identification of other flavoring ingredients in capsule cigarettes marketed in Korea. *Regul Toxicol Pharmacol*. 2018;92:420-8. doi: <https://doi.org/10.1016/j.yrtph.2018.01.002>
 74. PubChem [Internet]. Bethesda (MD): National Library of Medicine (US), National Center for Biotechnology Information; 2004. PubChem Compound Summary for CID 650, Diacetyl. [acesso 2025 jul 9]. Disponível em: <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/Diacetyl>
 75. Australian Government Department of Health. Acetylpropionyl and Diacetyl. Evaluation Statement [EVA00033] [Internet]. Sidney: Governo da Australia; 2022. [acesso 2025 jul 9]. Disponível em: <https://cdnservices.industrialchemicals.gov.au/statements/EVA00033%20-%20Evaluation%20Statement%20-%202014%20January%202022.pdf>
 76. Popova L, Lempert LK, Glantz SA. Light and mild redux: heated tobacco products' reduced exposure claims are likely to be misunderstood as reduced risk claims. *Tob Control*. 2018;27(Supl 1):s87-95. doi: <https://doi.org/10.1136/tobaccocontrol-2018-054324>



77. World Health Organization. WHO study group on tobacco product regulation: report on the scientific basis of tobacco product regulation: ninth report of a WHO study group [Internet]. Geneva: World Health Organization; 2008. [acesso 2025 jul 9]. Disponível em: https://www.who.int/tobacco/global_interaction/tobreg/en
78. Bjurlin MA, Matulewicz RS, Roberts TR, et al. Carcinogen biomarkers in the urine of electronic cigarette users and implications for the development of bladder cancer: a systematic review. *Eur Urol Oncol*. 2021;4(5):766-83. doi: <https://doi.org/10.1016/j.euo.2020.02.004>
79. Svendsen C, James A, Matulewicz RS, et al. Carcinogenic biomarkers of exposure in the urine of heated tobacco product users associated with bladder cancer: a systematic review. *Urol Oncol Semin Orig Investig*. 2022;40(4):149-60. doi: <https://doi.org/10.1016/j.urolonc.2021.11.018>
80. Braznell S, Campbell J, Gilmore AB. What can current biomarker data tell us about the risks of lung cancer posed by heated tobacco products? *Nicotine Tob Res*. 2023;26(3):270-80. doi: <https://doi.org/10.1093/ntr/ntad081>
81. Hirata N, Horinouchi T, Kanda Y. Effects of cigarette smoke extract derived from heated tobacco products on the proliferation of lung cancer stem cells. *Toxicol Reports*. 2022;9:1273-80. doi: <https://doi.org/10.1016/j.toxrep.2022.06.001>

Recebido em 30/4/2025
Aprovado em 25/6/2025

