

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

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

Cigarros de Tabaco Aquecido: Definição, Tipo de Tabaco Utilizado e Níveis de Nicotina Atingidos
Heated Tobacco Cigarettes: Definition, Type of Tobacco Used and Nicotine Levels Achieved

Paulo César Rodrigues Pinto Corrêa¹; Mariana Coutinho Marques de Pinho²

INTRODUCCIÓN

Los sistemas de distribución electrónica de nicotina (conocidos en inglés por la sigla ENDS, *electronic nicotine delivery systems*) incluyen a los cigarrillos electrónicos –productos más comunes. En el Brasil, los dispositivos electrónicos para fumar (DEF) son los ENDS y los productos de tabaco calentado (PTC). La diferencia básica entre los dos tipos es que el PTC “calentaría” el tabaco, en lugar de una solución de nicotina, para liberar nicotina a sus usuarios. Se debe destacar que los ENDS no son considerados productos de tabaco por la Organización Mundial de la Salud (OMS)¹.

La 8ª Sesión de la Conferencia de las Partes (COP8) del Convenio Marco para el Control del Tabaco (CMCT) reconoció que los PTC están sujetos a las reglas del tratado². Sin embargo, como los PTC están siendo promovidos por las empresas, pueden imponer desafíos regulatorios con relación a su definición y clasificación, y representar desafíos para la amplia aplicación del CMCT².

En el Brasil, la Agencia Nacional de Vigilancia Sanitaria (Anvisa) regula los DEF³ desde 2009 (Resolución n.º 46/2009⁴) y más recientemente mediante la Resolución n.º 855/2024⁵. Esta última determina que están prohibidos la fabricación, comercialización, importación, propaganda, distribución, almacenamiento e importación de estos productos, incluyendo accesorios, piezas, partes y recargas destinados al uso con/en DEF, que incluyen a los cigarrillos electrónicos y a los de tabaco calentado⁵. Adicionalmente, la Resolución prohíbe que sean consumidos en ambientes cerrados⁵.

Como se discutirá más adelante, los PTC son una categoría reemergente de productos de tabaco, los cuales son conocidos en inglés por el nombre *Heated Tobacco Products* (HTP). La promoción de dichos productos es hecha globalmente comunicando que serían “alternativas menos perjudiciales” frente a los cigarrillos comburentes

convencionales (CC). Un número notorio de estudios sobre los riesgos a la salud de los HTP fue realizado o financiado por la industria del tabaco y, por lo tanto, presenta conflicto de intereses.

Las empresas de cigarrillos son también las fabricantes de los PTC. Además, ellas utilizan las mismas estrategias usadas en el siglo XX. Los profesionales de salud han sido blanco de estas corporaciones, para que defiendan a estos “nuevos productos” y la falacia de la reducción de daños⁶. Presionan a los tomadores de decisión, prensa y opinión pública para tener la autorización de venta de sus productos, reclutan nuevos usuarios mediante mensajes engañosos, que llevan a las personas a creer que estos productos pueden ser inocuos o traer beneficios para los fumadores que hacen el “cambio” a ellos.

Un estudio japonés recientemente publicado muestra el éxito de la “venta” de la imagen de los PTC: entre los 3420 participantes, el 40,3% de los usuarios de tabaco y el 18,3% de los no usuarios consideraban a los PTC menos perjudiciales. Para participantes de 20 a 39 años, estas proporciones aumentaron al 49,9% y 30,4%, respectivamente. Entre los 1160 no fumadores familiarizados con los PTC que respondieron, el sexo masculino, la edad inferior a 39 años y una menor educación fueron factores asociados a la percepción de que los dispositivos de tabaco calentado sean percibidos como menos perjudiciales⁷.

Así, entender estos productos a partir de evidencias científicas sólidas es esencial para los médicos, otros profesionales de salud y toda la comunidad de salud pública, en especial para aquellos que actúan en el control del tabaquismo/nicotinismo y aquellos que actúan en el monitoreo, prevención, control y tratamiento del cáncer. Es función de todo este cuerpo de especialistas proteger las políticas públicas formuladas por la Anvisa y por el Instituto Nacional del Cáncer (INCA) para que los PTC permanezcan clasificados como DEF en el país y, por lo tanto, bajo el ámbito de la Resolución de la 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>

Dirección para correspondencia: 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



Los PTC son una clase reemergente de productos de consumo, creados por la industria del tabaco originalmente aún en los años 1980⁸. Los primeros dispositivos hacían el calentamiento mediante punta de carbón. Los productos más recientes vienen siendo promovidos por los fabricantes como “instrumentos para abandonar el tabaquismo”, cuando en la realidad no lo son.

DESARROLLO

1. DEFINICIÓN DE PTC/HTP

Existen varias definiciones de PTC.

a) Definición de la campaign for tobacco free kids (CTFK)

— Los PTC son productos de tabaco que requieren el uso de un dispositivo electrónico para calentar una varilla (*stick*) o cápsula (*pod*) de tabaco comprimido⁹. La varilla o la cápsula de tabaco es calentada a una temperatura lo suficientemente alta para producir un aerosol inhalable, pero la temperatura es menor que la necesaria para lograr la combustión completa⁹. Los sistemas HTP son totalmente integrados, de modo que el dispositivo de calentamiento y los cigarrillos o cápsulas de cada sistema deben ser usados juntos⁹. Los sistemas son exclusivos de cada fabricante, de manera tal que los componentes no son intercambiables⁹.

Aunque sea una buena definición, no contempla un aspecto particular e importante de los HTP: solo utilizan tabaco reconstituido¹⁰. Ya los cigarrillos comburentes generalmente incluyen hojas de tabaco (por ejemplo, curado en invernadero, *burley*, tabaco oriental), tabaco expandido y tabaco reconstituido.

b) Definición de Upadhyay et al.¹⁰

— Los HTP son productos nuevos que permiten que los usuarios inhalen nicotina por medio del calentamiento (350 °C) del tabaco reconstituido en vez de la combustión (900 °C), como sucede en los cigarrillos convencionales¹⁰.

Utilizar las temperaturas definidas también es problemático por varias razones. Primero, cada producto tiene una temperatura a la que el tabaco es calentado, según los informes de los fabricantes. Además, las temperaturas reportadas por la industria pueden no ser precisas: en algunos productos HTP se registraron temperaturas de hasta 550 °C¹¹. En segundo lugar, porque existen productos híbridos como el *Ploom TECH* y el *lil Hybrid*, los cuales primero calientan un líquido, que a continuación calienta el tabaco (ver más adelante, letra d, dispositivos tipo 4). Estos dispositivos híbridos calientan el tabaco a cerca de 30-40 °C⁹. Se debe destacar la existencia

de combustión del tabaco en los HTP: un artículo sobre el producto de la marca IQOS mostró evidencias de pirólisis¹². Pirólisis es un sinónimo de combustión incompleta, como fue discutido elegante y elocuentemente en una publicación del Instituto Karolinska¹³. Por lo tanto, existe combustión del tabaco en los HTP.

c) Definición de una empresa fabricante de HTP

— Productos que “calientan pero no queman el tabaco” (*heat-not-burn*)¹⁴.

De lejos, la peor y más inadecuada definición. Además de no caracterizar al tabaco, alega que no existiría la combustión del tabaco en los HTP, lo que es incorrecto, conforme con lo discutido anteriormente^{12,13}.

d) Definición de la OMS de 2020

— Los HTP producen aerosoles conteniendo nicotina y sustancias químicas tóxicas cuando se calienta el tabaco o cuando se activa un dispositivo conteniendo tabaco. Estos aerosoles son inhalados por los usuarios mediante el proceso de succión o de fumar involucrando un dispositivo. Ellos contienen la sustancia altamente adictiva nicotina, así como aditivos (que no son del tabaco), siendo generalmente aromatizados. El tabaco puede estar en la forma de cigarrillos especialmente proyectados (*sticks*) o de cápsulas (*pods*) o *plugs*¹⁵. Los nuevos productos incluyen variantes de temperatura más baja y alta, dispositivos electrónicos híbridos con tabaco y líquido, dispositivos con punta de carbón, dispositivos que usan una malla metálica perforada con pequeños orificios para calentar una cápsula de líquido previamente llena y sellada, y otros que permiten que los usuarios personalicen la temperatura y controlan la salida del aerosol y del sabor. Además, varios productos de esta categoría están en desarrollo, algunos de los cuales están basados en nuevas tecnologías¹⁵.

Esta es una excelente definición y caracterización, que pone en evidencia la amplia gama de productos existentes y en desarrollo. Solo dejó afuera el hecho de que el tabaco utilizado es el reconstituido.

En el Brasil, el INCA define a los cigarrillos calentados o PTC como “DEF que calientan *sticks* de tabaco prensado, cápsulas de tabaco o, en el caso de productos híbridos, el *stick* de tabaco prensado junto con un líquido. Al ser calentados a una alta temperatura, generan un aerosol”¹⁶.

2. TIPOS DE PTC

a) Tipo 1 – dispositivo semejante al cigarrillo (Figura 1)



Figura 1. Gráfico de dispositivo con calentamiento mediante punta de carbón

Fuente: Nova Online¹⁷.

El calor es proporcionado por una punta de carbón prensada localizada en la extremidad del producto, que debe ser encendida como un cigarrillo convencional, o sea, con un fósforo o encendedor común. Son ejemplos de este tipo los cigarrillos Premier y Eclipse (ver más adelante).

En 1988, RJ Reynolds (RJR) fue la primera empresa de tabaco en vender HTP a los consumidores, cuando lanzó Premier en los Estados Unidos. Su funcionamiento fue descrito así en el *press release* de lanzamiento: “el aire caliente pasa por un rollo de tabaco; a través de una cápsula conteniendo gránulos revestidos con tabaco seco, aromas y glicerol; por un filtro de papel y por un filtro común de cigarrillo”¹⁸. El glicerol (VG) fue usado como agente generador del aerosol (ver más adelante en la parte de humectantes), habiendo mención en los documentos internos del potencial riesgo de cáncer de pulmón en ratones¹⁹. Apareció disponible en dos versiones: regular y mentol. La inhalación de nicotina de Premier promovía un aumento de su nivel sanguíneo a 13 ng/ml²⁰, valor por debajo de un cigarrillo CC.

Premier fue retirado del mercado en 1989. El fracaso del cigarrillo “sin humo” de la RJR se debió, en parte, a la propaganda boca a boca negativa generalizada sobre el sabor, olor, la calidad y la dificultad de encender y mantener encendido el producto²¹.

British American Tobacco (BAT) adquirió RJR en 2017 y dio continuidad a los PTC con punta de carbón²², con su producto bautizado como Neocore.

Philip Morris International (PMI) también desarrolló y finalizó en 2016 una “plataforma” con calentamiento mediante punta de carbón llamada de TEEPS²³. Fue lanzada en 2017²⁴.

b) Tipo 2 – dispositivo que usa una fuente de calor externa para atomizar la nicotina de minicigarrillos especialmente proyectados (sticks)

Aunque sean distintos, este es el proyecto básico del IQOS (PMI) y del Glo (BAT) (Figura 2). La varilla (*stick*) de tabaco del IQOS se llama *HeatStick* mientras la del Glo se llama *Neostick*. Existe también el Pulze, producido por la británica *Imperial Tobacco*, cuyo *stick* fue bautizado como ID²⁵.

El Glo es el producto HTP (la empresa llama de THP, *tobacco heating product*) insignia de la BAT. Es un dispositivo alimentado por batería que calienta las varillas de tabaco especialmente proyectadas a aproximadamente 240 °C²⁶.

La empresa alega en su sitio web que el Glo habría sido “proyectado en el Reino Unido mediante un proceso que involucró a más de cien especialistas en cinco continentes, incluyendo científicos, ingenieros, diseñadores de productos, especialistas en tabaco y toxicólogos”²⁶. Fue lanzado en la ciudad japonesa de Sendai en diciembre de 2016²⁶.

Cuando se introduce un *Neostick* (también referido abreviadamente como Neo) en el aparato, el único botón de control en la parte frontal del dispositivo activa el sistema de calentamiento²⁶. Le lleva 40 segundos alcanzar su temperatura operativa. El usuario sabe que el dispositivo está listo para ser usado cuando el botón de control está completamente iluminado²⁶. Cuando el usuario se lleva el producto a la boca y da una inhalada, el aire pasa por la parte inferior del Glo, pasa por el tabaco (que ya está calentado a unos 240 °C). De esta forma, se crea un aerosol con nicotina, el cual es inhalado por el usuario²⁶. Al final de la sesión, el *Neostick* se remueve y descarta²⁶. Cada “sesión” de uso dura tres minutos y medio²⁶. Según un sitio web de Portugal, hay todavía un período suplementario de 10 a 15 segundos en la Glo Hyper+, en que es posible dar una o dos inhaladas más después de que el dispositivo avisa (por vibración) que el tiempo llegó a su fin²⁷. La carga del aparato permite hasta 30 sesiones²⁶.

El producto ya sufrió varias modificaciones desde su introducción en 2016²⁸.

El principal HTP que viene vendiendo la PMI en muchos países es el IQOS. El lanzamiento piloto ocurrió en Milán, en Italia, y en Nagoya, en el Japón, en noviembre de 2014¹¹. Portugal fue el tercer mercado en el que el producto fue puesto a disposición; para una lista secuencial de lanzamiento en los países, el lector interesado puede consultar la página web de la Universidad de Bath¹¹.

Para operar el IQOS, el usuario inserta una varilla de tabaco (*stick*) en el soporte (*holder*) y enciende el dispositivo mediante un interruptor. Esto inicia el calentamiento del tabaco mediante una lámina de calentamiento insertada en el *plug* de tabaco. El soporte suministra calor al *stick* de tabaco por medio de la lámina de calentamiento por un período fijo de aproximadamente seis minutos y permite que se den hasta 14 inhaladas durante este período²⁹.



Figura 2. Esquema ilustrativo del encaje de la varilla de tabaco en el sistema de calentamiento para los primeros dispositivos IQOS
Fuente: Wikipedia³⁰.

Los *sticks* del IQOS (HEETS) incluyen una variedad de sabores, tales como tabaco, mentol, chicle y lima³¹.

c) Tipo 3 – dispositivo que utiliza una cámara sellada calentada como un microhorno

La utilización de este tipo de aparato requiere que el usuario llene el “microhorno” con la hoja de tabaco molida para atomizar la nicotina¹¹. Existe una batería para proporcionar la energía para calentar la cámara, la cual transfiere el calor mediante contacto físico para cualquier material que el usuario haya colocado dentro de ella¹¹. El humo es entonces inhalado por el usuario por medio de la boquilla¹¹. Es así como funcionan los productos destinados al uso de hierbas secas o de hojas secas de tabaco Pax 2 (Figura 3) y Pax 3³².

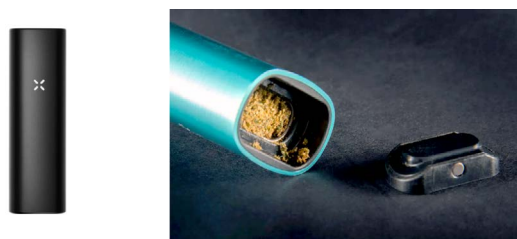


Figura 3. Pax 2, dispositivo cerrado a la izquierda y abierto a la derecha; puede ser usado para tabaco o marihuana

Fuente: Bourque³³.

d) Tipo 4 – aparatos híbridos, mezcla entre DEF y tabaco calentado

Combinan características de dos tipos de productos: DEF y HTP. El funcionamiento se da mediante el calentamiento de un líquido, el cual calienta a continuación pequeñas cantidades de tabaco, y entonces es inhalado por el usuario. Ejemplos de estos productos son el Ploom TECH (Japan Tobacco International, JTI), iFuse (BAT) y el lil Hybrid (The Korea Tobacco and Ginseng Corporation, KT&G). El nombre lil es un acrónimo que significa *a Little Is a Lot* (del inglés, un poco es mucho)³¹.

3. EL TABACO DE LOS PTC

Pero, al final, ¿qué es el tabaco reconstituido? Después de beneficiar las hojas, cerca del 4% de este total se convierte en residuo constituido básicamente de las nervaduras centrales de las hojas y del polvo que surge del procesamiento³⁴.

Estas nervaduras, que corresponden aproximadamente al 20% del peso total de las hojas, presentan mayor tenor de celulosa que la lámina –hasta el 23% en masa–, imposibilitando el uso directo en la confección de

cigarrillos, considerando que la celulosa genera un gusto desagradable durante la combustión³⁴.

Los productos IQOS y Glo contienen exclusivamente tabaco reconstituido^{10,11}.

En los documentos secretos de las industrias de tabaco/nicotina, almacenados en la biblioteca virtual de la Universidad de California en San Francisco (UCSF), es posible encontrar informaciones sobre tabaco reconstituido. Philip Morris fabrica dos formas de tabaco reconstituido, RL (*Reconstituted Leaf*) y BL (*Blended Leaf*)³⁵. Esta industria fabrica tanto el RL como el BL como una forma de usar componentes del tabaco, como tallos de tabaco, pequeños pedazos de hoja de tabaco y polvo de tabaco, que son subproductos de sus procesos de fabricación. Antes del surgimiento del tabaco reconstituido, estos materiales de tabaco eran generalmente descartados³⁵. Para usar estos residuos (tabaco reconstituido), existe un proceso en el que los tallos son laminados formando una estructura semejante a una hoja de papel (chamada de *cast-leaf*), que puede recibir la adición de saborizantes y humectantes (ver más adelante) para así permitir su consumo³⁴. La industria fabricante del IQOS admite hacer la adición de agua, glicerina y goma guar³⁶. La hoja reconstituida de tabaco *cast-leaf* es entonces moldeada en un pequeño *plug* mediante un proceso patentado conocido como “crimpado” (*crimping*)³⁶, solo citado, pero no explicado en las diversas publicaciones de la empresa.

Un aspecto que debe ser resaltado es que la varilla (*stick*) de tabaco contiene cantidades mucho menores de tabaco en comparación con un cigarrillo comburente³⁶. El peso del *plug* de tabaco en la varilla de tabaco es de aproximadamente 320 mg en el IQOS, en comparación con los 550-700 mg encontrados en los cigarrillos convencionales³⁶.

4. ENTENDIENDO LOS HUMECTANTES DEL TABACO RECONSTITUIDO Y LA COMPLEJA QUÍMICA DE LA QUEMA DE LOS PTC

Un aspecto fundamental que debe ser comprendido es que la composición final del aerosol inhalado por el usuario de HTP depende del dispositivo utilizado, de las configuraciones de este dispositivo (por ejemplo, uso del *high mode* en el dispositivo *with 2*) y de los ingredientes del *stick* de tabaco.

Los humectantes son sustancias higroscópicas que retienen la humedad (agua)³⁷. El 1,2-propanodiol (PG) y/o la glicerina vegetal (o glicerol – VG) son los humectantes usados en el IQOS (para mantener la humedad del tabaco) y en los e-líquidos de cigarrillos electrónicos^{37,38}. Humectantes también se adicionan al tabaco para facilitar la formación del aerosol (“atomización”)⁸. Este aerosol sirve como vehículo para suministrar nicotina, la cual será absorbida por los pulmones⁸.

Las varillas del producto IQOS (*HeatSticks*) contienen los humectantes glicerina vegetal –llamado también de VG (52,3 mg/varilla)– y propilenglicol (PG, 2,04-2,57 mg/*HeatStick*)³⁸. Esta cantidad es mayor en los *HeatSticks* que en los cigarrillos convencionales.

Un estudio aclaró sobre los efectos de la proporción de VG y PG en las características del humo liberado por HTP³⁹. Este estudio mostró que la liberación térmica del tabaco y de sus humectantes incluye tres etapas³⁹:

- Etapa 1: evaporación del agua del tabaco;
- Etapa 2: liberación de los humectantes (“agentes atomizadores” en algunos textos); este es el mayor pico de pérdida de peso de las muestras de tabaco;
- Etapa 3: descomposición térmica del tabaco a unos 330 °C.

Como se demostró en forma elegante en el estudio de Tong et al.³⁹, en el proceso real de fumar, la temperatura de liberación de los agentes atomizadores (VG y PG) debe ser compatible con la temperatura de descomposición térmica del tabaco (encima de 300 °C) para maximizar la capacidad de “atomización” y transporte de los agentes atomizadores (VG y PG)³⁹.

El estudio de Tong et al.³⁹ también elucida el porqué de la mayor proporción de VG con relación al PG en el IQOS. La utilización de la termogravimetría (TG) de las muestras de tabaco con los agentes atomizadores VG y PG en diferentes proporciones mostró que a medida que la proporción de VG en el agente atomizador aumenta, la masa residual de residuos en la TG disminuye. Cuando la proporción de VG entre los agentes de atomización es mayor que el 90% en peso, la masa de residuos disminuye en cerca del 3% en peso, en comparación con la de la muestra que usa PG puro como agente atomizador. Los resultados mostraron que el VG puede promover la descomposición térmica del tabaco y la liberación de humo mejor que el PG⁴⁰. El lector atento observará que la razón VG/PG en el IQOS es del 95%.

5. NIVELES SÉRICOS DE NICOTINA ALCANZADOS CON EL USO DE HTP

El dispositivo más estudiado es el IQOS. Por este motivo, se restringirá esta discusión al contenido de nicotina de este dispositivo. Un estudio preliminar en animales presentado en las Sesiones Científicas del Congreso de la *American Heart Association* en 2017⁴⁰, y publicado después íntegramente por Nabavizadeh et al.⁴¹, trajo una información tanto necesaria como preocupante. Los investigadores expusieron ratas (n=8/grupo) por vía cono nasal al aerosol IQOS, al humo principal del cigarrillo Marlboro o a aire limpio (como control), diez veces a lo largo de cinco minutos, con la finalidad de tener una aproximación de la forma en que se hace el

consumo de un único IQOS *HeatStick*. Los niveles séricos de nicotina inmediatamente posterior a la exposición al cigarrillo Marlboro alcanzaron valores típicos a los que ocurren cuando un humano fuma un cigarrillo: 15 ng/ml^{40,41}. De esta forma, los autores validaron su sistema de exposición, que, por lo tanto, se hace válido para estudiar el IQOS. Los niveles séricos de nicotina inmediatamente posterior a la exposición al aerosol de IQOS fueron más de 4,5 veces mayores que con el cigarrillo comburente: 70,3 ng/ml^{40,41}.

Esta información es crítica debido al gran número de estudios que minimizan la dosis de nicotina que dispensan los HTP, muchos de ellos relacionados con la industria. Se viene registrando frecuentemente en *papers* en la literatura que “los niveles de nicotina contenidos en el aerosol liberado por los HTP (versiones regular y mentol) fueron 70-80% de los registrados con CC”⁴²⁻⁴⁵. Hasta el excelente *paper* de Auer repite esta equivocación⁴⁶, pero se debe considerar que fue publicado en julio de 2017; o sea, un año antes de la publicación de Nabavizadeh (junio de 2018)⁴⁰.

6. PTC Y CÁNCER

Los PTC contienen tabaco. No es ninguna sorpresa que los estudios de las emisiones producidas por los PTC hayan evidenciado una amplia variedad de especies químicas, tales como monóxido de carbono⁴⁷⁻⁴⁹, compuestos orgánicos volátiles (VOC)⁴⁹, carbonilos^{50,51}, hidrocarburos aromáticos policíclicos (PAH)^{52,53}, metales⁵⁴, aminas aromáticas⁵⁵, n-alcanos⁵⁶, ácidos orgánicos⁵⁷, y material particulado⁵⁷⁻⁵⁹.

La carcinogénesis del cigarrillo convencional se origina de sus constituyentes carcinogénicos (por ejemplo, carcinógenos de nitrosamina específicos del tabaco)⁶⁰⁻⁶². Los mecanismos siguen, entonces, una secuencia bien establecida, desde la exposición repetida a los carcinógenos, en función de la adicción a la nicotina, hasta la activación metabólica de los carcinógenos, pasando por la formación de aductos de ADN y consiguientes mutaciones críticas en los genes del control de crecimiento que resultan en cáncer⁶⁰⁻⁶².

Los usuarios de tabaco calentado “fuman” sus *sticks* de tabaco de forma diferente que el cigarrillo convencional. Existe un aumento en la intensidad de las inhaladas después de cambiarse al uso del PTC, además del hecho de que sus usuarios sean forzados a fumar más rápidamente (hay un tiempo para el apagado del dispositivo), lo que puede llevar a un aumento en la inhalación de carbonilos y nicotina, trayendo riesgos para la salud respiratoria e induciendo un nivel mayor de dependencia a la nicotina¹². El mismo estudio reveló que



la liberación de formaldehído cianohidrina ocurre a 90 °C, bien por debajo de la temperatura máxima alcanzada durante el uso normal. Esto es muy preocupante, pues el formaldehído cianohidrina es altamente tóxico en concentraciones muy bajas¹². Otro estudio cuantificó los compuestos carbonílicos volátiles tóxicos originados por la pirólisis de PG y VG bajo temperaturas precisamente controladas en la ausencia de nicotina y aditivos de sabor⁶³. Fueron generadas cantidades significativas de formaldehído (cancerígeno clase 1 de la *International Agency for Research on Cancer* – IARC) y acetaldehído a temperaturas ≥ 215 °C tanto para el PG como para el VG, y el calentamiento del VG a temperaturas superiores a 270 °C resultó en la formación de acroleína⁶³. El VG produce mucho más formaldehído que el PG⁶³. La exposición a estos carbonilos reactivos (formaldehído, acetaldehído y acroleína) está relacionada con la patogénesis (causa proceso inflamatorio, llevando al aumento de eosinófilos, producción de colágeno y remodelación de las vías aéreas, además de alteraciones de la funcionalidad mitocondrial, inducción de estrés oxidativo y limitación del flujo aéreo)⁶⁴ y exacerbación del asma⁶⁵.

En una comparación de biomarcadores en usuarios de PTC versus no fumadores, otros tres biomarcadores (además del 3-HPMA) estaban significativamente elevados entre los usuarios de HTP: 4-(metilnitrosamina)-1-(3-piridil)-1-butanol (NNAL), n-nitrosornicotina (NNN) y equivalentes totales de nicotina (TNeq)¹³. NNAL y NNN son dos nitrosaminas específicas del tabaco (TSNA), las cuales se generan en el proceso de curado del tabaco (y no por la combustión), siendo transferidas del HTP hacia el aerosol que genera al ser usado⁶⁶. Son clasificadas como clase 1 por la IARC (probablemente cancerígenas para seres humanos). Leigh et al. mostraron que el IQOS emite niveles substanciales de ambas, además de otras dos TSNA, de la misma forma que otros productos de tabaco combustibles⁶⁶. La exposición a nitrosaminas específicas del tabaco está asociada a cánceres de pulmón, nariz, esófago, hígado, páncreas y cuello uterino⁶⁷.

Una explicación necesaria: la agencia del gobierno estadounidense *Food and Drug Administration* (FDA) publicó una lista preliminar de 93 constituyentes nocivos y potencialmente nocivos (*harmful and potentially harmful constituents* – HPHC) de productos del tabaco en abril de 2012⁶⁷. Esta lista de HPHC se concentra en productos químicos que están ligados a los cinco efectos más graves del uso del tabaco para la salud (cáncer, enfermedades cardiovasculares, efectos respiratorios, problemas reproductivos y dependencia)⁶⁷. En octubre de 2019, la FDA actualizó la lista de HPHC, con la inclusión del glucidol y del etileno glicol⁶⁸. El glucidol es un subproducto térmico del glicerol⁶⁸, que fue clasificado

por la IARC como probable carcinógeno (grupo 2A). St. Helen et al. enfatizan que la empresa PMI informó niveles en su IQOS de solo 40 de los 93 HPHC de la lista de HPHC de la FDA en el *mainstream* aerosol IQOS⁶⁹. Los niveles de otros 56 constituyentes, que no están incluidos en la lista de la fabricante (llamada PMI-58) o en la lista de HPHC de la FDA, fueron más altos en las emisiones de la IQOS: 22 eran por lo menos 200% más altos y siete eran por lo menos 1000% más altos que en el humo de cigarrillo de referencia 3R4F⁶⁹.

Los VOC como benceno, tolueno e isopreno también son perjudiciales cuando son inhalados; muchos de ellos causan cáncer, y algunos también afectan los sistemas respiratorio, cardiovascular y reproductor⁶⁷.

Considerando específicamente el acenafteno, que es un PAH presente en el humo de los PTC: esta sustancia es generada por la combustión incompleta del tabaco, constituyendo un hidrocarburo derivado del naftaleno⁷⁰. Niveles casi tres veces más altos de acenafteno en el humo del PTC fueron informados en comparación con el de los cigarrillos convencionales⁴⁶. La Agencia de Protección Ambiental de los Estados Unidos (del inglés, *Environmental Protection Agency*, EPA) considera que “las informaciones son inadecuadas para evaluar el potencial carcinogénico” de la sustancia, ya que no hay estudios de largo plazo por vía oral o inhalatoria en animales, ni estudios epidemiológicos disponibles⁷⁰. De forma semejante, la IARC categoriza al potencial carcinogénico del acenafteno como Grupo 3, “no clasificable respecto a la carcinogenicidad en seres humanos”⁷¹.

Los productos HTP con cápsulas (FC-HTP) merecen consideración especial. La cápsula embutida en el filtro incluye varios sabores como mentol y frutas (por ejemplo, mango, cereza, uva y naranja)⁷². Las cápsulas de sabor pueden hacer que los fumadores inhalen más profundamente, por sus efectos de enfriamiento, parálisis y analgesia⁷³. Además, el mentol aumenta la absorción de los componentes del humo del tabaco, la permeabilidad pulmonar y la ingesta de nicotina y carcinógenos, y promueve el retardo del metabolismo de la nicotina/cotina⁷³.

Lim et al.⁷² evaluaron las cantidades de VOC generadas por FC-HTP⁷². Cuando las cápsulas de los cigarrillos FC-HTP se rompieron, las concentraciones totales de VOC aumentaron hasta ocho veces⁷². Los principales VOC liberados después de quebrarse las cápsulas aromatizadas fueron butirato de etilo (lil), acetato de isoamilo (lil) y limoneno (Glo)⁷³. La exposición a la 2,3-butanodiona (o diacetilo)⁷⁴ excede en cerca de tres veces el límite máximo de ingestión diaria establecido por las directrices del *National Institute for Occupational Safety & Health* (NIOSH)⁷². El diacetilo está relacionado con una enfermedad pulmonar llamada bronquiolitis obliterante,

conocida popularmente en los Estados Unidos por el nombre de “pulmón de palomitas de maíz” (*popcorn lung*). Exposiciones por inhalación al agente aromatizante diacetilo en su local de producción causaron enfermedad obstructiva irreversible de las vías aéreas en trabajadores anteriormente saludables. Pero no es solo eso: el diacetilo puede ser carcinogénico después de la exposición por inhalación⁷⁵. La citotoxicidad sostenida y la proliferación celular resultantes de la exposición crónica al diacetilo, en combinación con la formación relatada de aductos de ADN, probablemente contribuyen para la inducción de tumores respiratorios⁷⁵. Los datos aún no son suficientes para clasificar a este producto químico en cuanto a la carcinogenicidad⁷⁵.

En sintonía con la literatura no producida por las industrias de tabaco/nicotina, otro análisis de los componentes químicos del producto IQOS constató que, en términos de biomarcadores clínicos de enfermedades, el IQOS no es significativamente diferente de los cigarrillos convencionales⁷⁷. Popova et al. destacan que el pedido de registro del IQOS como producto de tabaco de riesgo modificado hecho por la PMI a la FDA en los Estados Unidos no encuentra respaldo científico⁷². Las alegaciones de riesgo reducido y de exposición reducida son percibidas por las personas como indicadores de riesgo reducido⁷⁶. Los autores contestan la decisión de la agencia, que le permitió a la PMI promover su producto IQOS como “producto de exposición reducida”. Enfatizan que este permiso es una repetición legalmente sancionada del fraude de los cigarrillos “light”, ocurrida en el siglo XX⁷⁶.

La investigación sobre biomarcadores para evaluar productos de tabaco y nicotina floreció en los últimos quince años⁷⁷. Pero los biomarcadores de exposición tienen capacidad limitada de prever cambios en el riesgo de enfermedades⁷⁷. No se pretende aquí listar todas las sustancias del tabaco que pueden estar envueltas en la génesis del cáncer. Para el lector interesado en esta perspectiva, se recomienda la revisión de Bjurlin et al.⁷⁸, que presenta un cuadro didáctico y la clasificación de cada sustancia hecha por la IARC, en usuarios de cigarrillos electrónicos, con enfoque en biomarcadores de cáncer de vejiga. Existe una revisión sistemática específica para identificar biomarcadores de exposición presentes en la orina de usuarios de PTC asociados al cáncer de vejiga y que comparó los niveles cuantitativos de biomarcadores con los observados en usuarios de cigarrillos combustibles⁷⁹. Svendsen et al.⁷⁹ obtuvieron 561 artículos y 30 ensayos clínicos. De estos, once estudios cumplieron con los criterios de inclusión. Los autores identificaron 29 biomarcadores de exposición presentes en la orina de los usuarios de HTP, que reflejan la exposición a 21 compuestos originales, de los cuales 14 son carcinógenos y

diez tienen una relación conocida con el cáncer de vejiga⁷⁹. El lector atento verificará que la Tabla 1 de Svendsen et al. contiene once biomarcadores clase 1 de la IARC⁷⁹. Para esta clase, niveles menores del biomarcador no garantizan ausencia o menor riesgo de cáncer, pues no existe nivel seguro de exposición/consumo. En otras palabras, los biomarcadores de esta clase no pueden estar presentes en ninguna cantidad; si estuvieren, existe un riesgo aumentado de cáncer. La OMS destaca en una de sus publicaciones que hay una falta de estudios independientes de biomarcadores en usuarios de PTC⁷⁷. De cualquier forma, la exposición urotelial crónica a carcinógenos de la vejiga es preocupante⁷⁹ y la magnitud de riesgo de cáncer de vejiga sigue siendo desconocida actualmente. Todavía se necesitan más estudios de largo plazo para dilucidar el riesgo de cáncer de vejiga resultante del uso de PTC⁷⁹.

El cáncer de pulmón es el tipo más común y la principal causa de muerte por cáncer en todo el mundo -se estima que hubo 2,09 millones de nuevos casos (11,6% del total de casos de cáncer) y 1,76 millones de muertes (18,4% del total de muertes por cáncer) en 2018⁸⁰.

El cáncer de pulmón se origina a partir de células madre cancerígenas (*cancer stem cells*, CSC), las cuales constituyen una población menor de células en tumores y contribuyen para la resistencia a medicamentos y a su recurrencia⁸¹. Hirata et al.⁸¹ investigaron los efectos del extracto de humo (CSE) de PTC en CSC de pulmón en líneas celulares de cáncer de pulmón. Los autores descubrieron que los CSE indujeron la proliferación de CSC de pulmón y aumentaron los niveles de expresión de los marcadores de células madre⁷⁷. Además, el CSE indujo la expresión de la transición epitelial-mesenquimal (EMT) y la producción de citocinas⁸¹. Estos resultados sugieren que los HTP pueden inducir CSC de pulmón *in vitro*⁸¹.

Braznell et al.⁸⁰ examinaron los datos de biomarcadores existentes para evaluar el riesgo de cáncer de pulmón causado por los PTC. El grupo identificó a todos los biomarcadores de exposición y posibles daños medidos en estudios con PTC y evaluó su adecuación con base en las características ideales para medir el riesgo de cáncer de pulmón y el uso del tabaco. Se hizo una síntesis de los efectos de los PTC en los biomarcadores más adecuados en fumadores de cigarrillos que pasaron a usar PTC y comparados con la continuación del consumo de cigarrillos comunes o la interrupción del consumo⁸¹. Un total de 16 de los 82 biomarcadores (siete de exposición y nueve de daño potencial) medidos en ensayos clínicos fueron asociados al uso del tabaco y al cáncer de pulmón, correlacionados de forma dosis-dependiente con el tabaquismo, modificables después del abandono de hábito, medidos dentro de un período apropiado y con resultados publicados⁸¹. Tres de los biomarcadores de

exposición mejoraron significativamente en fumadores que migraron hacia PTC y no fueron significativamente diferentes de los casos de abandono del hábito⁸¹. Los 13 biomarcadores restantes no mejoraron –y, en algunos casos, empeoraron con el cambio al PTC– o fueron afectados de forma inconsistente en los estudios⁸¹. No había datos adecuados para estimar el riesgo de cáncer de pulmón de los PTC en no fumadores⁸¹. Así, la conclusión del estudio es que gran parte de los datos de biomarcadores existentes sobre los PTC es inadecuada para determinar el riesgo de cáncer de pulmón causado por los PTC⁸¹. En particular, hay una escasez de datos sobre el riesgo absoluto de cáncer de pulmón de los PTC. Este riesgo podrá ser estimado en el futuro mediante comparaciones (estudios epidemiológicos) de fumadores que pararon de fumar, individuos que nunca fumaron, pero estuvieron expuestos al humo del PTC, e individuos que nunca fumaron y que empezaron a usar PTC.

CONCLUSIÓN

Los HTP son productos de tabaco que requieren el uso de un dispositivo electrónico para calentar una varilla (*stick*), cápsula (*pod*) o *plugs* de tabaco comprimido. Producen aerosoles que contienen, simplificando, altas concentraciones de nicotina, aditivos y sustancias químicas tóxicas que son inhalados por los usuarios mediante el proceso de succionar o fumar involucrando este tipo de dispositivo electrónico para fumar. Los efectos adversos a la salud a largo plazo del uso de PTC, especialmente la magnitud de los riesgos de varios tipos de cáncer, son actualmente desconocidos por la falta de estudios confiables a largo plazo. No obstante, cuando se evalúan los biomarcadores clínicos de enfermedades, los PTC no son significativamente diferentes de los cigarrillos convencionales y, por lo tanto, es de esperarse resultados clínicos negativos diversos, incluyendo varios cánceres.

Las comunidades de control del tabaco/nicotina y la de prevención, control y tratamiento de cáncer deben seguir vigilantes con propuestas de leyes en el Congreso Nacional. Es preciso seguir en la defensa de la Resolución n.º 855/2024⁵ de la Anvisa. Esta resolución protege la salud pública al regular productos fumígenos (sean ellos de tabaco o no), prohibiendo los dispositivos electrónicos para fumar en el país (dentro de esta categoría están los cigarrillos electrónicos y los PTC).

APORTES

Ambos autores contribuyeron substancialmente en la concepción y/o en el planeamiento del estudio; en la obtención, en el análisis y/o interpretación de los datos;

en la redacción y/o revisión crítica; y la aprobación final de la versión publicada.

DECLARACIÓN DE CONFLICTOS DE INTERÉS

Nada a declarar.

DECLARACIÓN DE DISPONIBILIDAD DE DATOS

Todos los contenidos subyacentes al texto del artículo están dentro del manuscrito.

FUENTES DE FINANCIAMIENTO

ACT Promoción de la Salud.

REFERENCIAS

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. [acceso 2025 jan 25]. Disponible 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. [Disponible em: 2025 jan 20]. Disponible 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. [acceso 2025 jun 10]. Disponible 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. [acceso 2025 jun 5]. Disponible 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](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. Geneva: 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. Geneva: 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 heatsticks 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/ntr/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. Dusautoir R, Zarcone 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. Świśłowski 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-%2014%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

