

2020

# Dispositivos Eletrônicos para Fumar

OS 007/2020 GGTAB

**ÍNDICE**

<b>TÓPICO</b>	<b>PÁGINA</b>
<b>INTRODUÇÃO</b>	<b>02 a 06</b>
<b>OBJETIVO</b>	<b>07</b>
<b>MÉTODO</b>	<b>08 a 11</b>
<b>RESULTADOS</b>	<b>11 a 12</b>
<b>RESULTADOS POR QUESTÃO PROBLEMA</b>	<b>12</b>
<b>QUESTÃO 1</b>	<b>12 a 57</b>
<b>QUESTÃO 2</b>	<b>57 a 60</b>
<b>QUESTÃO 3</b>	<b>61 a 65</b>
<b>QUESTÃO 4</b>	<b>66 a 70</b>
<b>QUESTÃO 5</b>	<b>71 a 78</b>
<b>QUESTÃO 6</b>	<b>78 a 115</b>
<b>SÍNTESE DA EVIDÊNCIA</b>	<b>115 a 119</b>
<b>REFERÊNCIAS</b>	<b>119 a 125</b>

**INTRODUÇÃO**

Existem cinco estágios para o processo de início do tabagismo e tabagismo diário estabelecido: 1) não suscetível ao tabagismo; 2) suscetível ou em preparação para fumar; 3) iniciação ou experimentação (experimentação do primeiro cigarro); 4) tornar-se fumante ou tabagismo irregular; e 5) tabagismo estabelecido ou regular (por exemplo, fumar todos os dias ou quase todos os dias). Mais pesquisas são necessárias sobre a história natural do uso de cigarros eletrônicos; no entanto, os motivos mais comumente citados para o uso de cigarros eletrônicos entre os jovens (e adultos jovens) foram curiosidade, sabor e baixo dano percebido em relação aos produtos de tabaco regulares <sup>(1)</sup>.

Embora crianças com apenas 10 anos de idade possam ser suscetíveis ao fumo, pode levar até 2 anos para progredir da experimentação precoce para o vício. Embora este seja o caminho para a maioria dos adolescentes fumantes, algumas crianças e adolescentes progridem rapidamente para a nicotina dependência, ressaltando a necessidade de prevenir o consumo inicial de fumo. De todos os alunos do ensino médio que fumam, 45,5% tentaram parar de fumar no ano passado. No entanto, a maioria fracassará e 75% continuarão a fumar até a idade adulta. De fato, dos adolescentes de 15 a 18 anos que fumam diariamente, apenas 12% eram ex-fumantes com idades entre 22 e 25 anos. Há evidências de que adolescentes usuários de cigarros eletrônicos também sofrem dependência de nicotina e que o uso de cigarros eletrônicos aumenta o risco de alguma vez usar cigarros de tabaco combustível entre jovens e adultos jovens<sup>(1)</sup>.

Embora os resultados de saúde mais graves associados ao uso de tabaco por adolescentes geralmente apareçam durante a idade adulta, existem efeitos adversos imediatos à saúde efeitos entre crianças e adolescentes fumantes, incluindo aumento dos efeitos respiratórios negativos, como comprometimento do crescimento pulmonar, início precoce do declínio da função pulmonar, sintomas respiratórios e relacionados à asma (por exemplo, tosse e respiração ofegante) e aterosclerose aórtica abdominal precoce. Preocupações relacionadas o uso de cigarros eletrônicos por adolescentes e adultos jovens inclui dependência de nicotina, danos ao cérebro em desenvolvimento,

progressão para uso de tabaco combustível, toxicidade da nicotina, inalação de toxinas ou carcinógenos e explosões e incêndios causados pelo dispositivo. O uso de cigarros eletrônicos pode também causar danos graves, como lesões pulmonares e morte, dependendo das substâncias que compõem o E-fluido<sup>(1)</sup>.

A Convenção da OMS para o Controle do Tabaco (OMS FCTC) é o primeiro tratado negociado sob os auspícios da Organização Mundial da Saúde. O WHO FCTC é um tratado baseado em evidências que reafirma o direito de todas as pessoas ao mais alto padrão de saúde. A OMS FCTC representa uma mudança de paradigma no desenvolvimento de uma estratégia regulatória para abordar substâncias viciantes; em contraste com os tratados de controle de drogas anteriores, a OMS FCTC afirma que importância das estratégias de redução da demanda, bem como questões de abastecimento<sup>(1)</sup>.

A OMS FCTC foi desenvolvida em resposta à globalização da epidemia do tabaco. A propagação da epidemia do tabaco é facilitada por uma variedade de fatores complexos com efeitos transfronteiriços, incluindo a liberalização do comércio e o investimento estrangeiro direto. Outros fatores tais como marketing global, publicidade, promoção e patrocínio transnacional do tabaco e o movimento internacional de contrabando e cigarros falsificados também contribuíram para o aumento explosivo do uso do tabaco<sup>(1)</sup>.

As principais disposições de redução da demanda propostas pela OMS são<sup>(1)</sup>:

1. Preço e medidas fiscais para reduzir a demanda por tabaco, e
2. Medidas não relacionadas a preços para reduzir a demanda por tabaco, a saber:
  - Proteção contra a exposição à fumaça do tabaco;
  - Regulamentação do conteúdo dos produtos do tabaco;
  - Regulamentação da divulgação de produtos de tabaco;
  - Embalagem e rotulagem de produtos de tabaco;
  - Educação, comunicação, treinamento e conscientização pública;
  - Publicidade, promoção e patrocínio de tabaco; e,

- Medidas de redução da demanda em relação à dependência e cessação do tabaco.

As disposições básicas de redução da oferta proposta pela OMS são <sup>(1)</sup>:

- Combate ao comércio ilícito de produtos do tabaco;
- Combate às vendas para e por menores; e,
- Fornecimento de suporte para atividades alternativas economicamente viáveis.

Outra característica nova da Convenção é a inclusão de uma disposição que aborda responsabilidade. Mecanismos de cooperação científica e técnica e intercâmbio de informações são estabelecidos <sup>(1)</sup>.

Cigarros eletrônicos ou e-cigarros e outros eletrônicos sistemas de entrega de nicotina (DEFs), sistemas alternativos de liberação de nicotina (ANDS) ou vaporização de produtos de nicotina (VNPs) são dispositivos que aquecem um líquido, comumente propilenoglicol e / ou glicerol (glicerina), para criar um aerossol inalável que pode conter nicotina. O cigarro eletrônico moderno costuma ser creditado a Hon Lik, um farmacêutico chinês que inventou o produto em 2003; o design de Lik foi patenteado internacionalmente em 2007 (Atomização Eletrônica de Cigarro: US 20070267031 A1). E-Cigarros tornou-se comercialmente disponível na Europa e nos EUA por volta de 2006. O uso relatado de cigarros eletrônicos aumentou dramaticamente nos últimos anos, embora o uso global permanece baixo; países que relatam prevalência de adultos que usam cigarros eletrônicos inclui por exemplo: 0,3% na Indonésia, 1,2% na Itália, 1,9% na Grécia e 5,9% na Polônia. O valor das vendas globais de E-cigarros foi estimado em US \$3,5 bilhões em 2015, com os três maiores mercados sendo os EUA, a Rússia e a Alemanha (representando coletivamente 60% das vendas globais). Os cigarros eletrônicos têm sido comercializados por fabricantes como produtos alternativos ao tabaco combustível o qual pode ser usado quando os cigarros não são permitidos, ou em vez de cigarros <sup>(2)</sup>.

Vários pesquisadores globais de controle do tabaco afirmaram que os E-cigarros são menos prejudiciais do que tabaco queimado; no entanto, o impacto dos

cigarros eletrônicos na saúde pública não é claro. Isto apresenta desafios específicos conforme as jurisdições determinam como regular esses produtos. Estudos de todo o mundo sugerem que a maioria dos adultos que usam cigarros eletrônicos são usuários de cigarros atuais, e alguns estudos sugerem que o uso de cigarro eletrônico é muitas vezes motivado pelo desejo de parar usando cigarros combustíveis. No entanto, há evidências de que alguns não fumantes, incluindo jovens não fumantes também estão experimentando cigarros eletrônicos. Alguns defensores da saúde pública levantaram a preocupação de que os E-cigarros podem ser um produto inicial ou de iniciação para jovens que irão progredir no uso de produtos de tabaco combustíveis. Não está claro se os jovens que não fumam cigarros relatar <sup>(2)</sup>.

Muitos domínios de política podem ser tratados por meio de regulamentos do cigarro eletrônico. A iniciativa WHO Tobacco Free, encomendou um relatório para ajudar os países em todo o mundo desenvolverem políticas para regular E-cigarros. Este relatório, publicado em 2013, forneceu sugestões de políticas detalhadas para países regulamentarem os cigarros eletrônicos, incluindo <sup>(2)</sup>:

- Proibição do uso de E-cigarros em qualquer lugar que o uso de cigarros convencionais é proibido;
- Proibir a venda de cigarros eletrônicos para quem não pode legalmente comprar cigarros ou em qualquer local onde a venda de cigarros é proibida;
- Aplicar as mesmas restrições de marketing aos E-cigarros aplicados aos cigarros convencionais;
- Banir a prática de “co-branding” produtos de cigarro eletrônico com cigarros ou marketing em uma forma que promove o uso dual;
- Proibir o uso de sabores em cigarros eletrônicos, particularmente sabores de doces e álcool;
- Proibir as empresas de fazerem alegações sobre a cessação do uso do tabaco, até que os fabricantes de cigarros eletrônicos e as empresas forneçam evidências suficientes de que os produtos DEFs podem ser usados de forma eficaz para a cessação;

- Proibir as empresas de cigarros eletrônicos de fazer alegações de saúde sobre seus produtos, a menos que aprovados pelas agências reguladoras apropriadas;
- Apelar para o desenvolvimento de padrões para regulamentar ingredientes e funcionamento do produto.

Em 2014, a Iniciativa Livre de Tabaco da OMS divulgou um relatório incluindo os resultados de uma pesquisa enviada a todos os Estados-Membros sobre DEFs e novos produtos do tabaco. A pesquisa foi realizada em 90 países. Ao considerar produtos DEFs que contêm nicotina, 22 países relataram que os DEFs foram sendo classificados como produtos de tabaco, 12 países classificaram DEFs como produtos terapêuticos e 14 países relataram que são classificados como produtos de consumo. Este relatório não forneceu abordagens de políticas específicas para cada país. A Conferência reconheceu que as partes usaram uma gama de estratégias para regulamentar os cigarros eletrônicos, incluindo a proibição de sua venda, a adoção de regulamento semelhante ao aplicável ao marketing de medicamentos, seu controle como produtos do tabaco ou nenhuma regulamentação. O relatório da OMS não abordou algumas questões regulatórias incluindo concentrações de nicotina em produtos, embalagens, e incluindo orientações sobre advertências de saúde <sup>(2)</sup>.

O processo regulatório dos DEFs enfrenta naturalmente e sem nenhuma surpresa a pressão de muitos interesses econômicos, os quais dificultam a investigação por meio da criação de inúmeras variáveis comerciais cada vez mais distantes do projeto original com seu conteúdo pré-determinado e não modificável. Mas o que pode tornar a regulação um processo consistente é reforçar o conceito que não pode haver tolerância a qualquer ocorrência de dano frente a uma intervenção cujo propósito primário, não comprovado pela evidência, tinha como indivíduo alvo o fumante que desejava cessar de fumar, mas que além de não consolidar a eficácia desse propósito, estimula a disseminação de seu uso em pacientes não tabagistas, expondo-os a um risco desnecessário e indesejável.

**OBJETIVO**

Este produto (OS 007/2020 – GG TAB) tem como objetivo principal responder às seguintes dúvidas (6 questões problema):

1. Os Dispositivos Eletrônicos para Fumar (DEF) são efetivos para a cessação do tabagismo? Se forem efetivos, há estudos de custo-efetividade e de efetividade comparativa com outros tratamentos consagrados para cessação?

2. Existe alguma alteração no padrão de uso da nicotina, ou seja, o fumante deixa de usar somente produtos de tabaco tradicionais, mas continua consumindo nicotina com alguma outra forma de administração? As evidências demonstram alguma redução ou aumento no consumo de nicotina ou apenas a alteração da forma de administração dessa substância?

3. O consumo de nicotina por meio destes dispositivos causa ou mantém a dependência à esta substância? Na hipótese de causar ou manter a dependência, existe algum protocolo de tratamento para este tipo de dependência a nicotina?

4. Qual seria o público alvo dos DEF? Tais produtos se destinam somente às pessoas que desejam parar de fumar? Existem maneiras de garantir que esses dispositivos sejam utilizados apenas pelo público pretendido?

5. Há risco de que ex-fumantes recaiam ao uso de nicotina, por meio do uso dos DEF?

6. Como é o posicionamento de Organismos Internacionais, Sociedades Médicas, Instituições de Pesquisa e Tratamento quanto ao uso dos DEF para cessação do tabagismo?



**MÉTODO**

A metodologia utilizada é baseada na revisão sistemática (aberta e com critérios previamente definidos) da literatura publicada e não publicada nacional e mundial sobre o uso de dispositivos eletrônicos de fumar nas diferentes populações.

**Critérios de elegibilidade dos estudos selecionados**

Os critérios de elegibilidade para este produto (OS 007/2020 GG TAB) foram:

- Pacientes (adolescentes, jovens, jovens adultos, adultos) em uso de dispositivos de fumar;
- As intervenções de “heat-not-burn” apesar de incluídas nos DEFs não serão avaliadas com profundidade e totalidade, devendo sê-lo em outra avaliação específica e dedicada ao tema;
- Desenhos de estudo: revisões sistemáticas e/ou narrativas; estudos observacionais (coorte e/ou transversais); estudos experimentais [ensaios clínicos (randomizados ou não)]; séries de casos; relato de casos; estudos experimentais em animais, *in vivo* ou *in vitro*; legislações, normas ou regulamentações;
- Idioma: português, espanhol, inglês, italiano;
- Sem limite de período consultado;
- Texto completo e/ou resumo com dados de interesse.

**Bases de informação consultadas**

Foram acessadas as seguintes bases de informação científica publicada virtual: Medline via Pubmed, Embase, Lilacs e Central Cochrane. Executou-se ainda busca manual nas referências das referências selecionadas, e busca da informação científica não publicada (cinzenta) no Google Scholar e em algumas das agências reguladoras de saúde internacionais [U.S. Food & Drug Administration (FDA)<sup>(3)</sup>, Centers for Disease Control and Prevention (CDC)<sup>(4)</sup>, World Health Organization (WHO)<sup>(5)</sup>, European Medicine Agency (EMA)<sup>(6)</sup>, Public Health Agency of Canada (Canada.ca)<sup>(7)</sup>, Australian Government Department of Health<sup>(8)</sup>, Public Health England<sup>(9)</sup>, National Health System (NHS)<sup>(10)</sup>].

**Estratégias de busca utilizadas (por fontes de informação acessadas)****Medline**

((Smoking Devices OR Smoking Device) OR (Electronic Nicotine Delivery Systems OR (Electronic Cigarettes OR Electronic Cigarette OR E-Cigarettes OR E Cigarettes OR E-Cigarette OR E Cigarette OR E Cig OR E-Cigs OR E Cigs OR E-Cig) OR (Vaping OR Vape OR Vapes))

**Embase**

(Electronic Cigarettes OR Electronic Cigarette OR E-Cigarettes OR E Cigarettes OR E-Cigarette OR E Cigarette OR E Cig OR E-Cigs OR E Cigs OR E-Cig)

**Lilacs, Central Cochrane e Busca cinzenta**

(Electronic Cigarettes OR Electronic Cigarette)

**Método de seleção da informação recuperada nas buscas**

A informação científica recuperada por cada base consultada foi acessada em um primeiro processo de seleção pelo seu título para eliminar a evidência não relacionada com o tema alvo de dispositivos eletrônicos para fumar.

Sequencialmente os estudos selecionados nesse primeiro processo tiveram seus resumos e/ou textos completos acessados para, em atenção aos critérios de elegibilidade, serem inseridos em planilha informatizada apropriada (csv/excel), sendo diferenciados em incluídos (classificados pelo desenho do estudo e/ou tipo do aspecto abordado) ou em excluídos (apontando-se os motivos).

Os estudos ou informação científica incluídos tiveram seus textos completos obtidos, e a seleção final da evidência para sustentar a resposta às questões abordadas neste produto obedeceu aos seguintes princípios:

- Customizar os critérios de elegibilidade, sobretudo os componentes do P.I.C.O. e o desenho de estudo, na dependência da categoria da pergunta a ser respondida;
- Utilizar a hierarquia da evidência segundo o desenho do estudo para sustentar primariamente a resposta, a saber, iniciando pela revisão sistemática (revisão das revisões), e se necessário utilizando os estudos

primários em humanos (observacionais, experimentais, séries ou relatos de casos), ou mesmo os estudos experimentais animais, *in vivo* ou *in vitro*, e revisões narrativas;

- Utilizar a revisão ou revisões mais recentes, complementando-as (se necessário) com os estudos primários novos posteriores relevantes e não incluídos nessas revisões;
- Disponibilizar (referendar nas tabelas e referências) o acesso a todos os estudos incluídos e não necessariamente utilizados na confecção das respostas às questões problemas (por já fazerem parte das revisões utilizadas ou por trazerem informação redundante ou repetitiva);
- As intervenções de “heat-not-burn” apesar de recuperadas nas estratégias de busca utilizadas para os DEFs, não serão incluídas e avaliadas com profundidade e totalidade neste produto, devendo sê-lo em outra avaliação e produto específicos e dedicados ao tema.

### **Risco de vieses da evidência incluída**

O risco de vieses na dependência do desenho incluído foi estimado utilizando os seguintes princípios:

1. Foram classificados em muito alto, alto, moderado ou baixo;
2. Quando a informação utilizada for advinda de relatos de casos, estudos experimentais animais, *in vivo* ou *in vitro* e revisões narrativas, esta será naturalmente considerada com risco de vieses muito alto;
3. Evidência decorrente de revisões sistemáticas seguirão o risco atribuível aos estudos incluídos por essas revisões, que será avaliada pelo AMSTAR <sup>(11)</sup>;
4. O risco de ensaios clínicos, de estudos coortes e de séries de casos será avaliado quando utilizados serão avaliados respectivamente pelo Robins-I e II<sup>(12)</sup> e Joanna Briggs<sup>(13)</sup>, respectivamente.

### **Extração e expressão dos resultados dos estudos incluídos**

Os resultados serão extraídos preferencialmente dos textos completos e excepcionalmente de resumos desde que os dados de interesse estejam disponíveis.

A expressão dos resultados dependerá da categoria da questão problema, podendo ser descritiva ou analítica (qualitativa ou quantitativa). Uma vez utilizando-se dados numéricos como forma de expressar os resultados, estes deverão conter o tamanho do efeito e sua variação por meio de variáveis categóricas (números absolutos, porcentagens, riscos, diferenças de risco com intervalos de confiança) ou de variáveis contínuas (médias ou diferenças de médias com desvio padrão). O nível de confiança adotado é de 95%. Não será realizada meta-análise nesta revisão sistemática.

### **Qualidade da evidência**

Apesar de idealmente dever-se utilizar o instrumento GRADE <sup>(14)</sup> para avaliação da qualidade da evidência, sabe-se que também idealmente este deve ser utilizado em revisões sistemáticas cuja expressão dos resultados é feita por meio da meta-análise. Entretanto, o instrumento GRADE será utilizado para classificar a qualidade da evidência em alta, moderada, baixa ou muito baixa, extrapolando-se a qualidade da evidência a partir da estimativa do risco de vieses.

### **Síntese da evidência**

Após a expressão do texto referente a cada questão problema será expressa a síntese da evidência acompanhada de sua respectiva qualidade.

## **RESULTADOS**

Foram recuperados nas bases de informação científica virtuais um total de **21.547**, sendo na base Medline 20.687 publicações, na Embase 251, na Lilacs 39 e na Central Cochrane 570. Após avaliação inicial pelo título foram selecionados **5.257** trabalhos (Tabela 1/OS 2020). Destes e nas buscas manual e cinzenta foram incluídos para sustentar esta avaliação (OS 007/2020 GG TAB) **31 trabalhos**<sup>15-45</sup>. O processo de recuperação, seleção, inclusão e exclusão está ilustrado no diagrama de fluxo (Figura 1/OS 2020). Foram excluídos **3.450** estudos e os motivos estão explicitados na Tabela 2/2020. Além disso, muitos trabalhos foram selecionados para responder a outras questões problemas não abordados nesta revisão, e estarão disponíveis em outras tabelas como anexo nas respectivas revisões (OS). A relação dos estudos selecionados, mas não

necessariamente citados nas referências desta revisão (por fazerem parte das revisões sistemáticas incluídas ou por trazerem informação redundante ou repetitiva) está disponível nas Tabelas de 8 a 12 /2020.

## RESULTADOS POR QUESTÃO PROBLEMA

Para sustentar estes resultados foram incluídos 31 estudos <sup>15-45</sup> avaliando pacientes em uso de dispositivos eletrônicos para fumar.

### Questão 1

---

**Os Dispositivos Eletrônicos para Fumar (DEF) são efetivos para a cessação do tabagismo? Se forem efetivos, há estudos de custo-efetividade e de efetividade comparativa com outros tratamentos consagrados para cessação?**

O QuitNic foi um ensaio clínico pragmático, aberto, de centro único, com dois braços, randomizado e controlado, com um controle ativo. Os clientes de um serviço residencial de tratamento de transtorno de uso de substância (SUD) foram recrutados e randomizados durante o tratamento para um dos dois grupos para receber um fornecimento de 12 semanas de combinação de terapia de reposição de nicotina (NRT) (controle ativo) ou um produtos de vaporização de nicotina (NVP) com fornecimento de 12 semanas de nicotina E-líquido após a alta do serviço. Ambos os grupos também receberam suporte comportamental telefônico da Quitline. Os participantes foram acompanhados 6 e 12 semanas após a alta da unidade <sup>(15)</sup>.

Dos 34 participantes randomizados para o grupo NVP que eram contatáveis em 6 semanas, 32 (97%) relataram usar o dispositivo durante esse período. Apenas 15 (45%) relataram usar o suprimento de adesivos para 1 semana fornecido ao grupo NVP na alta. Dos 25 participantes contatados em 12 semanas, 24 relataram o uso do dispositivo nas últimas 6 semanas (96% ou 48% assumindo que os desistentes não estavam mais usando o dispositivo) <sup>(15)</sup>.

A adesão ao tratamento no braço da NRT variou de acordo com o tipo de produto. No geral, 20 dos 29 (69%) participantes contatáveis às 6 semanas no braço de NRT relataram o uso de mais de um tipo de NRT (ou 40% assumindo que os desistentes não estavam usando) e 17 dos 25 (68%) contatáveis em 12 semanas relataram fazê-lo (ou 34% se a perda de acompanhamento assumiu o não uso) <sup>(15)</sup>.

As classificações de aceitabilidade foram geralmente altas para ambos os grupos, com alguma variação no grupo NRT com base no tipo de NRT usado. No grupo NRT, dos participantes que aderiram ao tratamento em 12 semanas de acompanhamento (análise de caso completa), a concordância (concordo totalmente e concordo) que a NRT foi (1) "eficaz na redução de meus desejos" variou de 61,5% (para usuários de pastilhas) para 93,3% (para usuários de inaladores); (2) "fácil de usar" variou de 91,7% (para goma de nicotina) a 100% (para adesivos, pastilha, inalador e spray bucal); e (3) "agradável de usar" variou de 16,7% (para goma de nicotina) a 93,3% (para inaladores), com outras formas de NRT moderada (40% dos usuários de spray bucal, 42,1% dos usuários de adesivo e 46,2% de os usuários de pastilhas concordaram). Os resultados equivalentes para o grupo NVP foram (1) 91,7% concordaram que a NVP foi "eficaz na redução de seus desejos"; (2) 91,7% concordaram que o NVP foi "fácil de usar" e (3) 75% concordaram que o NVP foi "agradável de usar", em 12 semanas de acompanhamento <sup>(15)</sup>.

A prevalência de abstinência de 7 dias e abstinência contínua de 6 semanas nos grupos NVP e NRT não demonstrou diferença entre os grupos <sup>(15)</sup>.

O número de cigarros por dia (CPD) por grupo (para aqueles que não relataram parar de fumar) no início do estudo, 6 e 12 semanas. Para o grupo NVP, o CPD médio foi de 19.91, 4.96 e 4.72 em cada ponto de tempo, representando reduções significativas da linha de base ( $p < 0,001$  em ambas as 6 e 12 semanas). Da mesma forma, houve reduções significativas no CPD médio no grupo NRT da linha de base de 20.88, para 5.24 em 6 semanas ( $p < 0,001$ ) e 5.52 em 12 semanas ( $p < 0,001$ ). As diferenças entre os grupos não foram

significativas em 6 semanas (IRR: 0,79, IC 95%: 0,58-1,08,  $p = 0,142$ ) e 12 semanas (IRR: 0,86, IC 95%: 0,61-1,20,  $p = 0,368$ )<sup>(15)</sup>.

Relatos de desejos "de hora em hora a várias vezes ao dia" diminuíram no grupo NVP de 74% dos participantes para 52% em 6 semanas e 48% em 12 semanas; e no grupo NRT de 68% no início do estudo para 58% e 40% em 6 e 12 semanas. As diferenças entre os grupos não foram significativas em nenhum dos pontos de acompanhamento (6 semanas: OR: 1,51, IC 95%: 0,51–4,45,  $p = 0,454$ ; 12 semanas: OR: 0,89, IC 95%: 0,28–2,80,  $p = 0,844$ )<sup>(15)</sup>.

As pontuações totais (sintomas de abstinência) no Minnesota Nicotine Withdrawal Scale (MNWS) caíram da linha de base para 6 e 12 semanas para ambos os grupos, com diferenças entre os grupos não significativas (estimativa de 6 semanas: 0,09, IC 95%: -0,24-0,42,  $p = 0,580$  ; Estimativa de 12 semanas: -0,10, IC 95%: -0,46–0,25,  $p = 0,570$ )<sup>(15)</sup>.

Para o grupo NVP, as pontuações de estresse psicológico (K10) médias foram 31.96, 24.66 e 22.17 em cada ponto de tempo, o que representou reduções significativas desde o início ( $p < 0,001$  para as 6 e 12 semanas). Da mesma forma, houve reduções significativas nas pontuações K10 médias no grupo NRT da linha de base de 32.88 a 21.42 em 6 semanas ( $p < 0,001$ ) e 22.52 em 12 semanas ( $p < 0,001$ ). As diferenças entre os grupos não foram significativas em 6 (IRR: 2,12, IC 95%: -1,81-6,05,  $p = 0,288$ ) ou 12 semanas (IRR: -1,29, IC 95%: -5,73-3,16,  $p = 0,567$ ) de acompanhamento<sup>(15)</sup>.

No grupo NVP, 15 participantes relataram 19 eventos adversos e um evento adverso grave. No grupo NRT, 10 participantes relataram 14 eventos adversos, sem evento adverso grave<sup>(15)</sup>.

Conduzimos um ensaio clínico controlado randomizado individual (RCT) de dois grupos, pragmático, multicêntrico, comparando cigarro eletrônico com terapia de reposição de nicotina (NRT). O projeto foi publicado na íntegra na Health Technology Assessment, e aqui apresenta-se as análises para: (1) avaliar a custo-efetividade de 12 meses do cigarro eletrônico (CE) em comparação com a

NRT de uma perspectiva do Serviço Nacional de Saúde (NHS); (2) observar se os participantes gastam mais com a cessação do tabagismo devido à eventos adversos; e (3) estimar a eficácia de custo ao longo da vida do cigarro eletrônico em comparação com a NRT de uma perspectiva do NHS <sup>(16)</sup>.

Os participantes no braço NRT (o comparador) podiam escolher dois produtos e eram livres para trocar de produtos. Os suprimentos eram fornecidos por até 3 meses, conforme a prática usual, e podiam ser obtidos posteriormente por meio da prescrição do médico de família. O braço do CE (a intervenção) foi fornecido com o dispositivo 'One Kit' e um frasco de 30 ml de E-líquidos (18 mg / ml de nicotina) <sup>(16)</sup>.

No braço NRT, 59% (265 de 447) dos participantes completaram o protocolo de 6 meses, e no braço CE, 69% (304 de 439) participantes o fizeram. Esta taxa em 12 meses de seguimento foi de 62% (277 de 447) no braço NRT e 71% (312 de 439) no braço CE, respectivamente <sup>(16)</sup>.

O custo médio do tratamento foi £ 201 (SE = £ 4) por participante no braço NRT e £ 105 (SE = £ 1) no braço CE. Os custos totais médios foram £ 1116 (SE = £ 163) no braço NRT e £ 1174 (SE = £ 147) no braço CE durante o período de teste de 12 meses. Após o ajuste, os custos totais médios no braço CE foi de £ 11 [intervalo de confiança de 95% (IC) = - £ 104 a £ 147] mais alto do que no braço NRT <sup>(16)</sup>.

Os Quality-adjusted life-years (QALYs) médios no braço NRT foram 0,882 (SE = 0,009) e 0,886 (SE = 0,008) no braço CE. Após o ajuste, os QALYs médios no braço CE foram 0,010 (IC 95% = - 0,003 a 0,023) maiores do que no braço NRT <sup>(16)</sup>.

O incremental cost-effectiveness ratio (ICER) foi calculado em £ 1100 por QALY ganho, indicando que, em comparação com o braço NRT, o braço CE gastou £ 1100 extras para produzir um QALY adicional por pessoa. Se o tomador de decisão estiver disposto a pagar £ 1100 ou mais por um QALY adicional por pessoa, o tratamento de CE seria considerado a opção econômica <sup>(16)</sup>.



Usar cigarros eletrônicos como auxílio para parar de fumar com suporte comportamental padrão em serviços de saúde voltados à cessação de fumar na Inglaterra é provavelmente mais econômico do que usar terapia de reposição de nicotina no mesmo ambiente <sup>(16)</sup>.

Conduzimos um ensaio clínico controlado, pragmático, multicêntrico, individualmente randomizado. Os serviços para parar de fumar do National Health Service (NHS) estão disponíveis gratuitamente em todo o Reino Unido. Dois grupos foram comparados: cigarro eletrônico e terapia de reposição de nicotina <sup>(17)</sup>.

Os participantes foram informados sobre a gama de produtos de reposição de nicotina (adesivo, goma, pastilha, spray nasal, inalador, spray bucal, tira bucal e microtabs) e selecionaram seu produto preferido. O uso de combinações foi encorajado, normalmente o adesivo e um produto oral de ação mais rápida. Os participantes também tinham liberdade para trocar de produtos. A forma como a reposição de nicotina foi fornecida diferiu ligeiramente entre os locais de teste. Os suprimentos foram fornecidos por até 3 meses, de acordo com a prática padrão. O custo para o NHS de um fornecimento de 3 meses de um único produto de substituição da nicotina é atualmente de aproximadamente £ 120 (\$ 159 nos EUA) <sup>(17)</sup>.

Um pacote inicial, chamado One Kit (Aspire, UK E cig Store), foi fornecido para facilitar o uso inicial e ensinar os participantes a usar produtos recarregáveis de cigarro eletrônico, junto com uma garrafa de 30 ml de E-líquido com sabor Tobacco Royale, contendo nicotina na concentração de 18 mg por mililitro. O kit continha um atomizador de 2,1 ohms e bateria de 650 mAh. Durante o teste, a empresa descontinuou este kit, então um Kit 2016 (Innokin, U.K. E cig Store), com um atomizador de 1,5 ohm e bateria de 1000 mAh, foi usado para 42 participantes. Os participantes foram solicitados a comprar seu futuro E-líquido on-line ou em lojas de vaporizadores locais e a comprar um dispositivo de e-cigarro diferente se o fornecido não atendesse às suas necessidades. Eles foram incentivados a fazer experiências com E-líquidos de diferentes intensidades e

sabores. Aqueles que não conseguiram obter o seu próprio abastecimento receberam mais um frasco de 10 ml, mas não foi oferecido de forma proativa. Um total de 2.045 clientes de serviços para parar de fumar foram selecionados e 886 foram submetidos à randomização (439 para o grupo de cigarros eletrônicos e 447 para o grupo de reposição de nicotina). Dos participantes designados aleatoriamente, 78,8% completaram o acompanhamento de 52 semanas <sup>(17)</sup>.

A taxa de abstinência sustentada de 1 ano foi de 18,0% no grupo de cigarro eletrônico e 9,9% no grupo de reposição de nicotina (risco relativo, 1,83; intervalo de confiança de 95% [IC], 1,30 a 2,58;  $P < 0,001$ ). A diferença absoluta na taxa de abstinência de 1 ano entre os dois grupos foi de 8,1 pontos percentuais, resultando em um número necessário para tratar para uma pessoa adicional ter abstinência sustentada de 12 (IC 95%, 8 a 27). O resultado não mudou substancialmente nas quatro análises de sensibilidade (risco relativo, 1,75 a 1,85;  $P \leq 0,001$  para todas as comparações). As taxas de abstinência foram maiores no grupo de cigarro eletrônico do que no grupo de reposição de nicotina em todos os momentos <sup>(17)</sup>.

Realizamos uma análise post hoc, na qual os participantes com abstinência de 1 ano que usaram produtos não atribuídos foram removidos da amostra (3% [2 de 79] no grupo de cigarro eletrônico estavam usando reposição de nicotina e 20 % [9 de 44] no grupo de reposição de nicotina estavam usando e-cigarros). Isso resultou em uma taxa de abstinência de 1 ano de 17,7% no grupo do cigarro eletrônico, em comparação com 8,0% no grupo de reposição de nicotina (risco relativo, 2,21; IC de 95%, 1,52 a 3,22). O tempo para recaída e as taxas de recaída em 52 semanas entre os participantes com abstinência sustentada em 4 semanas não diferiram substancialmente entre os dois grupos de ensaio (razão de risco para o tempo de recaída, 1,14; IC de 95%, 0,96 a 1,34; risco relativo de recaída em 52 semanas, 1,27; IC de 95%, 0,93 a 1,73) <sup>(17)</sup>.

A adesão geral foi semelhante nos dois grupos, mas os cigarros eletrônicos foram usados com mais frequência e por mais tempo do que a reposição de nicotina. No grupo de reposição de nicotina, 88,1% dos participantes usaram

combinações de reposição de nicotina. No grupo de cigarros eletrônicos, praticamente todos os participantes usavam cigarros eletrônicos recarregáveis<sup>(17)</sup>.

Entre os participantes com abstinência de 1 ano, 80% (63 de 79) estavam usando cigarros eletrônicos em 52 semanas no grupo de cigarros eletrônicos e 9% (4 de 44) estavam usando reposição de nicotina no grupo de reposição de nicotina. Tanto os cigarros eletrônicos quanto os produtos de substituição da nicotina foram considerados menos satisfatórios do que os cigarros. No entanto, os cigarros eletrônicos proporcionaram maior satisfação e foram avaliados como mais úteis para evitar o fumo do que os substitutos de nicotina <sup>(17)</sup>.

Entre os participantes com abstinência em 1 semana após a data de parar de fumar, bem como os participantes com abstinência em 4 semanas, aqueles no grupo do cigarro eletrônico tiveram desejos menos intensos de fumar do que aqueles no grupo de reposição de nicotina. Eles também relataram um aumento menor da linha de base na irritabilidade, inquietação e incapacidade de se concentrar do que aqueles no grupo de reposição de nicotina durante a primeira semana de abstinência. As diferenças entre os grupos quanto à fome e à depressão estavam na mesma direção, mas menos substanciais. Na semana 4, os participantes de qualquer um dos grupos que estavam abstinentes relataram pouco desconforto com a abstinência <sup>(17)</sup>.

Houve 27 eventos adversos graves no grupo do cigarro eletrônico e 22 no grupo da reposição de nicotina. Nenhum evento adverso sério em nenhum dos grupos foi classificado como relacionado ao uso do produto, mas observou-se 1 evento respiratório no grupo de reposição de nicotina e 5 no grupo de cigarro eletrônico<sup>(17)</sup>.

Das reações adversas de interesse pré-especificadas, náusea foi relatada com mais frequência no grupo de reposição de nicotina (37,9%, vs. 31,3% no grupo de cigarro eletrônico) e irritação na garganta ou boca com mais frequência no grupo de cigarro eletrônico (65,3% vs. 51,2% no grupo de reposição de nicotina). Houve pouca diferença entre os dois grupos na porcentagem de participantes

que relataram náuseas graves (6,6% no grupo de cigarro eletrônico e 6,5% no grupo de reposição de nicotina) ou irritação severa na garganta ou boca (5,9% e 3,9%, respectivamente) <sup>(17)</sup>.

Este foi um ensaio piloto de dois braços, grupo paralelo, randomizado controlado, conduzido no San Francisco Veteran's Affairs Medical Center, que é afiliado à University of California, San Francisco, estudando o uso de cigarros eletrônicos (versus adesivos de nicotina) no período perioperatório para parar de fumar <sup>(18)</sup>.

Os pacientes randomizados para o grupo NRT receberam um suprimento de adesivos Nicoderm para 6 semanas (5 semanas) e adesivos de placebo (1 semana) apropriados para o consumo inicial de nicotina. Aqueles que fumam uma média de dez ou mais cigarros por dia receberam o adesivo de 21 mg / dia por 3 semanas, o adesivo de 14 mg / dia por 1 semana, o adesivo de 7 mg / dia por 1 semana e o adesivo de 0 mg / dia para 1 semana. Os participantes que relataram fumar em média menos de 10 cigarros por dia no início do estudo receberam o adesivo de 14 mg / dia por 3 semanas, o adesivo de 7 mg / dia por 2 semanas e o adesivo de 0 mg / dia por 1 semana. Os adesivos de 0 mg / dia eram adesivos transparentes de Tegaderm cortados no tamanho e forma do adesivo de nicotina. Os participantes sabiam que esses adesivos não continham nicotina. O objetivo dos adesivos de placebo era tornar a 6ª semana do grupo NRT comparável à 6ª semana do grupo DEF, que usava cigarros eletrônicos sem nicotina <sup>(18)</sup>.

Os alocados ao grupo DEF receberam um suprimento de cigarros eletrônicos NJOY para 6 semanas e foram instruídos a usar os cigarros eletrônicos Bold (4,5%) por 3 semanas, o Gold (2,4%) cigarros eletrônicos por 2 semanas e os cigarros eletrônicos do estudo (0%) na semana final. O número de e-cigarros emitidos correspondeu aos cigarros base relatados fumados por dia, calculado assumindo que um e-cigarro NJOY era equivalente a 10 cigarros. O cigarro eletrônico NJOY é um cigarro eletrônico descartável de primeira geração <sup>(18)</sup>.

Não houve diferenças estatisticamente significativas entre as taxas de cessação ou redução do tabagismo entre os grupos NRT e DEF em qualquer momento. No entanto, houve uma tendência de melhores resultados no grupo DEF na visita de acompanhamento de 8 semanas. A cessação do tabagismo verificada bioquimicamente por 2 dias no pré-operatório foi alcançada em 20% (n = 2) do grupo NRT, que foi semelhante aos 15% (n = 3) do grupo DEF (p = 1,0). No seguimento de 8 semanas, nenhum participante do grupo NRT teve cessação do tabagismo bioquimicamente verificada, enquanto o grupo DEF teve três participantes (15%) que alcançaram abstinência de prevalência pontual de 7 dias (p = 0,53). Ao incluir aqueles que pararam e aqueles que reduziram o consumo de cigarro em pelo menos 50%, 70% do grupo DEF (n = 14) foi capaz de reduzir ou parar em comparação com 40% do grupo NRT (n = 4), mas esta diferença não foi estatisticamente significativa (p = 0,14). Os grupos NRT e DEF reduziram seu consumo de cigarro ao longo do tempo, com o consumo médio de cigarro diminuindo de 12,5 [IQR = 8–20] no início do estudo para 3 [IQR = 0,3–9,5] em 8 semanas de acompanhamento no grupo DEF (p = 0,0001) e de 7,8 [IQR = 6–20] a 5 [IQR = 3–8] no grupo NRT (p = 0,01). Não houve diferenças estatisticamente significativas entre os grupos no percentual de redução do tabagismo em nenhum momento <sup>(18)</sup>.

Nenhum participante de nenhum dos grupos experimentou eventos adversos graves em qualquer momento. As taxas de eventos adversos foram semelhantes entre os grupos no dia da cirurgia (50% no grupo NRT experimentou pelo menos um evento adverso em comparação com 53% no grupo DEF, p = 1,0) e após 8 semanas de seguimento (33% no grupo NRT versus 50% no grupo DEF, p = 0,45). Nenhum participante de nenhum dos grupos apresentou complicações intra-operatórias. A taxa de complicações pós-operatórias foi semelhante em ambos os grupos (60% no grupo NRT e 26% no grupo DEF, p = 0,11) <sup>(18)</sup>.

Os eventos adversos comuns relacionados a NRT e DEF incluíram cefaleia, náusea, tosse e irritação na garganta. Não houve diferenças estatisticamente significativas entre as taxas de eventos em cada grupo <sup>(18)</sup>.

A aceitabilidade dos adesivos de nicotina e cigarros eletrônicos foi avaliada no dia da cirurgia e 8 semanas após a randomização. O uso regular (diário ou quase todos os dias) do produto não foi diferente entre os grupos NRT e END ( $p = 0,71$ ), com cerca de metade relatando uso regular no dia da cirurgia. O uso aumentou em 8 semanas de acompanhamento, particularmente no grupo DEF, que relatou 80% ( $n = 16$ ) de uso regular em comparação com 67% ( $n = 6$ ) no grupo NRT, embora a diferença não fosse significativa ( $p = 0,64$ ) <sup>(18)</sup>.

Os participantes foram aleatoriamente designados individualmente a um de cinco grupos, com estratificação de acordo com o empregador. Os participantes dos grupos de intervenção também foram notificados de que estavam sendo oferecidos um de quatro programas adicionais: ajudas gratuitas para cessação, que incluíam todas as formas de terapia de reposição de nicotina, bupropiona ou vareniclina, e - para participantes que relataram falta de sucesso com a terapia padrão inicial - cigarros eletrônicos NJOY gratuitos (incluindo bastões de bateria, um carregador USB e até 20 câmaras com 1,0 a 1,5% de nicotina por semana nos sabores escolhidos pelos participantes) <sup>(19)</sup>.

Os fumantes empregados por 54 empresas foram aleatoriamente designados para uma das quatro intervenções para parar de fumar ou para os cuidados habituais. O atendimento usual consistia no acesso a informações sobre os benefícios da cessação do tabagismo e a um serviço de mensagem de texto motivacional. As quatro intervenções consistiram em cuidados habituais mais um dos seguintes: ajudas gratuitas para cessação (terapia de reposição de nicotina ou farmacoterapia, com cigarros eletrônicos se as terapias padrão falharam); cigarros eletrônicos grátis, sem a exigência de que as terapias padrão tenham sido tentadas; ajudas gratuitas para cessação mais US \$ 600 em recompensas por abstinência sustentada; ou ajudas gratuitas para cessação mais \$ 600 em fundos resgatáveis, depositados em uma conta separada para cada participante, com o dinheiro removido da conta se os marcos de cessação não forem atingidos. O desfecho primário foi a abstinência tabágica sustentada por 6 meses após a data-alvo para parar <sup>(19)</sup>.

Ao todo, 6.131 funcionários de 54 empresas foram convidados a se inscrever. Destes, 125 funcionários (2,0%) optaram por sair, e os 6006 restantes foram submetidos à randomização e incluídos nas análises primárias <sup>(19)</sup>.

As taxas de abstinência sustentada por 6 meses foram de 0,1% no grupo de cuidados habituais, 0,5% no grupo de ajudas para cessação gratuita, 1,0% no grupo de cigarros eletrônicos gratuitos, 2,0% no grupo de recompensas e 2,9% no grupo de depósito resgatável. Com relação às taxas de abstinência sustentada, os depósitos e recompensas resgatáveis foram superiores aos auxílios gratuitos para cessação ( $P < 0,001$  e  $P = 0,006$ , respectivamente, com níveis de significância ajustados para comparações múltiplas). Os depósitos resgatáveis foram superiores aos cigarros eletrônicos gratuitos ( $P = 0,008$ ). Os cigarros eletrônicos gratuitos não foram superiores aos cuidados habituais ( $P = 0,20$ ) ou aos auxiliares de cessação gratuitos ( $P = 0,43$ ). Entre os 1.191 funcionários (19,8%) que participaram ativamente do estudo (a coorte "engajada"), as taxas de abstinência sustentada foram de quatro a seis vezes mais altas do que aquelas entre os participantes que não participaram ativamente do estudo, com eficácia relativa semelhante <sup>(19)</sup>.

No geral, a abstinência de fumar sustentada por 6 meses após a data-alvo de parar foi bioquimicamente confirmada em 80 participantes (1,3%) que se submeteram à randomização (intervalo de confiança de 95% [IC], 1,0 a 1,6). As taxas de abstinência sustentada por 6 meses foram de 0,1% no grupo de cuidados habituais (IC de 95%, 0 a 0,3), 0,5% no grupo de ajudas para cessação gratuita (IC de 95%, 0,2 a 0,9), 1,0% no grupo de e-cigarros (IC de 95%, 0,4 a 1,6), 2,0% no grupo de recompensas (IC de 95%, 1,2 a 2,8) e 2,9% no grupo de depósito resgatável (IC de 95%, 2,0 a 3,8). Três comparações entre os grupos preencheram os critérios de significância estatística com relação à abstinência sustentada: os depósitos resgatáveis foram superiores aos auxílios para cessação gratuita (odds ratio, 5,77; IC 95%, 2,66 a 12,50;  $P < 0,001$ ), as recompensas foram superiores à cessação gratuita ajudas (odds ratio, 3,95; 95% CI, 1,77 a 8,84;  $P = 0,006$ ), e os depósitos resgatáveis foram superiores aos e-cigarros gratuitos (odds ratio, 2,95; 95% CI, 1,52 a 5,71;  $P = 0,008$ ). As taxas de abstinência sustentada no grupo de cigarros eletrônicos grátis, grupo de ajudas

para cessação gratuita e grupo de tratamento usual não diferiram significativamente, e os depósitos resgatáveis não foram significativamente superiores às recompensas <sup>(19)</sup>.

Foram analisados os dados de um estudo controlado randomizado de dois braços e três locais que envolveu fumantes de cigarros hospitalizados que planejavam parar de fumar, comparando uma intervenção para parar de fumar após a alta hospitalar com o tratamento padrão <sup>(20)</sup>.

O uso de cigarro eletrônico nos 30 dias anteriores à internação hospitalar foi relatado por 290 (21,4%) de 1.357 participantes. O uso de cigarro eletrônico antes da admissão não diferiu significativamente entre os grupos de intervenção (20,7%) e controle (22,0%). A taxa de relato de qualquer uso de cigarro eletrônico após a alta hospitalar aumentou de 18,3% em 1 mês para 28,0% em 3 meses e 37,0% em 6 meses ( $p < 0,001$ ), mas o uso atual em cada acompanhamento foi estável ao longo do tempo (16–17% para o uso nos últimos 30 dias e 11–12% para o uso nos últimos 7 dias), sugerindo que diferentes pessoas estavam usando e-cigs em diferentes acompanhamentos. O uso persistente, definido como o uso de cigarro eletrônico nos 7 ou 30 dias anteriores ao acompanhamento atual e anterior, era incomum; apenas 5,6% e 9,0% dos participantes, respectivamente, o fizeram em 1 e 3 meses e apenas 3,6% e 5,5% dos participantes, respectivamente, o fizeram em 1, 3 e 6 meses. O uso de cigarro eletrônico foi mais frequente no grupo controle do que no grupo de intervenção em 1 e 3 meses <sup>(20)</sup>.

Nesta análise secundária de um grande ensaio clínico randomizado, mais de um quarto dos fumantes recém-hospitalizados que planejaram parar de fumar após a alta e foram aconselhados a usar o tratamento convencional para parar de fumar relataram o uso de um cigarro eletrônico nos 3 meses após a alta. Embora a maioria dos fumantes tenha dito que usava cigarros eletrônicos para ajudar a parar de fumar, os indivíduos que usaram um cigarro eletrônico após a alta tinham menos probabilidade de se abster de tabaco no acompanhamento de 6 meses do que os fumantes que não usaram cigarros eletrônicos. A associação



negativa entre o uso de cigarro eletrônico e a cessação do tabagismo foi grande e estatisticamente significativa na análise pareada de escore de propensão <sup>(20)</sup>.

A condução de nosso estudo em um ensaio clínico randomizado permitiu fazer várias novas observações sobre o uso de cigarros eletrônicos por fumantes que estavam tentando parar. Os fumantes eram menos propensos a usar cigarros eletrônicos no mês após a alta se fossem aleatoriamente designados para o grupo de intervenção, que recebeu acesso gratuito imediato ao tratamento convencional de cessação por 3 meses, do que se designados para o grupo de controle, que recebeu uma recomendação de tratamento apenas. O acesso a ajudas convencionais para parar de fumar pode influenciar a decisão de um fumante sobre se deve usar cigarros eletrônicos ao fazer uma tentativa de parar<sup>(20)</sup>.

O braço do estudo também pareceu influenciar a força da associação negativa entre o uso de cigarros eletrônicos e o sucesso na cessação do tabagismo. Na análise combinada de escore de propensão, qualquer uso de cigarro eletrônico foi associado a uma taxa 22% menor de cessação em 6 meses para fumantes no grupo de intervenção, mas apenas uma taxa 12% menor de cessação para fumantes no grupo controle. Uma interpretação é que os fumantes com bom acesso a medicamentos para parar de fumar podem ter iniciado o uso de cigarros eletrônicos principalmente quando os medicamentos convencionais falharam. Nesse caso, os usuários de cigarros eletrônicos neste estudo podem representar um subgrupo de fumantes com mais dificuldade para parar de fumar. Isso pode contribuir para a associação negativa entre o uso de cigarros eletrônicos e a cessação, observada em muitos estudos observacionais <sup>(20)</sup>.

Em conclusão, este grande estudo prospectivo de fumantes recém-hospitalizados que planejavam parar de fumar encontrou uma associação negativa entre o uso de quaisquer cigarros eletrônicos após a alta e a abstinência tabágica subsequente. A associação deve ser interpretada no contexto em que os cigarros eletrônicos foram usados - intermitentemente, muitas vezes concomitantemente com o tratamento para parar de fumar baseado em evidências e, mais frequentemente, por fumantes sem acesso fácil e gratuito a

auxílios para parar de fumar baseados em evidências. Apesar das limitações inerentes ao seu desenho observacional, este estudo ilustra como os e-cigarros, que são produtos comerciais amplamente disponíveis, estão sendo usados em uma situação clínica comum, uma tentativa de parar após uma hospitalização. Nesse cenário, o uso de cigarros eletrônicos de forma intermitente e concomitante com outras ajudas para parar de fumar não pareceu se beneficiar e pode ter dificultado o abandono bem-sucedido <sup>(20)</sup>.

Nesta revisão sistemática os estudos incluem três ensaios clínicos randomizados e 21 estudos de coorte prospectivos que descrevem a abstinência em seis meses ou mais ou eventos adversos (EAs), ou ambos. Em um dos estudos incluídos, os dados vêm da resposta dos autores a uma crítica ao seu artigo; os dados não foram incluídos no relatório do estudo original. Um estudo de coorte retrospectivo forneceu dados sobre alterações nos parâmetros respiratórios e sintomas em pessoas com asma que estavam usando CEs. Embora este tenha usado um desenho retrospectivo, ele usou dados de diferentes momentos e registros clínicos de rotina que consideramos adequados para capturar dados relativos a eventos adversos <sup>(21)</sup>.

Estudos incluídos <sup>(21)</sup>

As principais características dos estudos incluídos são resumidas por tipo de estudo abaixo.

### **Ensaio controlado randomizado** <sup>(21)</sup>

Identificamos apenas dois ensaios clínicos randomizados concluídos que contribuem com dados sobre a cessação em seis meses ou mais <sup>(21)</sup>.

O ensaio ASCEND randomizou 657 fumantes (de meia-idade, altamente dependente, com um terço sendo de origem Maori da Nova Zelândia) que queriam parar de usar uma marca Elusion EC (tecnologia de primeira geração) com cartuchos contendo 16 mg de nicotina, ou adesivos de nicotina de 21 mg / 24 horas ou um CE com cartuchos sem nicotina (CE placebo), por 12 semanas após uma data-alvo de parada (TQD). Os CEs foram enviados aos participantes, e aqueles alocados ao braço de remendo receberam um voucher para troca por

NRT em uma farmácia, que é uma prática padrão na Nova Zelândia, mas também receberam um voucher para cobrir os custos de dispensação. Todos os participantes receberam um convite para acessar o suporte por telefone ou texto, embora tenha sido acessado por menos de 10%. O CE usado neste estudo entregou apenas baixos níveis de nicotina. Isso foi determinado em uma sub amostra de quatro participantes, que usaram o CE por pelo menos uma semana, se ofereceram para fornecer uma amostra de sangue de base e, em seguida, usar seu CE, dando uma tragada a cada minuto durante 10 minutos. Em seguida, forneceram mais cinco amostras de sangue aproximadamente 10, 20, 30 e 60 minutos após o início do uso da CE. As análises farmacocinéticas mostraram que as concentrações plasmáticas de nicotina atingiram o pico (um aumento médio de 2,1 ng / ml em relação ao valor basal) 10 minutos após o início do uso de CE. Os participantes foram acompanhados seis meses após o TQD e a abstinência auto relatada foi validada por monóxido de carbono (CO) no ar expirado, de acordo com o Padrão Russel (West 2005). Os participantes que ainda estavam fumando no acompanhamento foram solicitados a relatar seu consumo diário de cigarros, e uma mudança em relação ao consumo inicial foi medida <sup>(21)</sup>.

No estudo ECLAT de três braços, 300 fumantes (novamente de meia-idade e altamente dependentes), que não pretendiam parar de fumar nos próximos 30 dias, foram randomizados para usar uma marca 'Categoria' EC (modelo 401, que não é mais produzido) com cartuchos descartáveis contendo 7,2 mg de nicotina ou 0 mg de nicotina (EC placebo) por 12 semanas. O terceiro braço usou cartuchos contendo 7,2 mg de nicotina por seis semanas, seguidos de 5,2 mg de nicotina por mais seis semanas. O CE foi apresentado simplesmente como uma alternativa mais saudável à fumaça do tabaco e poderia ser usado livremente ad libitum (até quatro cartuchos por dia) como um substituto do tabaco. Os participantes foram vistos em oito ocasiões ao longo de 12 meses, uma vez no início do estudo e em sete visitas de acompanhamento, onde receberam mais cartuchos, entregaram diários de fumo e tiveram CO e sinais vitais medidos. Abstinência aos 12 meses foi definida como abstinência completa auto referida do tabagismo desde a visita anterior aos seis meses, confirmada com CO inferior a 7 partes por milhão (ppm) aos seis e 12 meses. Os

participantes que ainda estavam fumando no acompanhamento foram solicitados a relatar seu consumo diário de cigarros, e uma mudança em relação ao consumo inicial foi medida <sup>(21)</sup>.

Ensaio clínico de três braços randomizou 51 fumantes que não pretendiam parar de fumar em um futuro próximo para o Joyetech e-GO-C de segunda geração EC, o Kanger T2-CC segundo CE de geração ou sem tratamento no início do estudo. Os grupos de CE receberam orientações sobre o uso de CE e foram instruídos a usar o CE atribuído ad libitum. Ambos os grupos também receberam garrafas de e-líquido com sabor de tabaco contendo 18 mg / mL de nicotina. Com oito semanas, o grupo de controle recebeu as mesmas disposições da CE, mas sem instruções. Os participantes foram acompanhados em três sessões de laboratório ao longo de dois meses, nas quais biomarcadores, humor, eventos adversos e cessação foram medidos, bem como desejo, retirada e uso de CE. A coleta de dados posterior ocorreu em cinco e oito meses da linha de base. Como todos os grupos receberam CE contendo nicotina por seis meses, este estudo não está incluído em nossa meta-análise dos resultados de cessação do tabagismo e relatamos os resultados apenas narrativamente <sup>(21)</sup>.

### **Estudos de coorte** <sup>(21)</sup>

Seis estudos de intervenção prospectivos (três novos para esta atualização) descreveram a abstinência em seis meses ou mais em fumantes que receberam CEs e / ou instruções sobre o uso de CE para reduzir ou parar de fumar. Oito estudos adicionais (cinco novos para esta atualização) descreveram a abstinência em fumantes que experimentaram ou usaram CEs no passado por seis meses ou mais desde o início (observe, iremos excluir este grupo de estudos da próxima versão desta revisão, como superior - Tornem-se disponíveis dados de qualidade). Finalmente, sete estudos (dois novos para esta atualização) fornecem informações apenas sobre eventos adversos <sup>(21)</sup>.

### **Estudos de intervenção** <sup>(21)</sup>

O primeiro dos estudos de intervenção recrutou 14 fumantes com esquizofrenia entre pacientes internados em uma instituição psiquiátrica na Itália. Todos fumavam pelo menos 20 cigarros por dia há pelo menos 10 anos e não tinham a

intenção de parar. Os participantes foram examinados no início do estudo e receberam um EC (marca 'Categoria') com um fornecimento inicial de cartuchos de nicotina de 7,4 mg para quatro semanas. Eles foram instruídos a usar seu CE ad libitum (até quatro cartuchos por dia), mas nenhuma instrução sobre a interrupção ou redução foi fornecida. O acompanhamento foi concluído em 1, 2, 3, 6 e 12 meses, quando o consumo de cigarro, CO, AEs e sintomas positivos e negativos de esquizofrenia foram medidos. Outros cartuchos de CE foram fornecidos em um, dois e três meses <sup>(21)</sup>.

Outro estudo similarmente desenhado examinou os efeitos do uso de CE por um longo período de tempo em 40 fumantes de meia-idade altamente dependentes que não queriam parar de fumar nos próximos 30 dias, recrutados entre a equipe que trabalha em um hospital italiano. No início do estudo, eles receberam um CE (marca 'Categoria') com um suprimento de quatro semanas de cartuchos de nicotina de 7,4 mg e foram instruídos a usar ad libitum (até quatro cartuchos por dia). Nenhuma instrução sobre cessação ou redução foi fornecida. Os participantes foram acompanhados em 1, 2, 3, 6, 18 e 24 meses, quando o consumo de cigarro, CO e AEs foram registrados. Cartuchos de CE adicionais podem ser solicitados nos meses um, dois e três <sup>(21)</sup>.

O terceiro estudo recrutou 48 fumantes, que queriam parar de fumar ou trocar de cigarros por CEs, entre 640 pacientes de uma única prática médica familiar no Colorado (EUA) registrados como fumantes atuais. A intervenção baseou-se no modelo '5 As' e no modelo trans teórico, e os participantes foram informados da gama de opções de tratamento no início do programa. Eles receberam informações por escrito sobre CEs 'blu cig' e 'ponta de fumaça', em relação a custo, disponibilidade e opções de dosagem de nicotina. Todos os participantes usaram um CE, com 16 usando bupropiona e dois usando vareniclina. O acompanhamento foi realizado por telefone às duas semanas, um, três e seis meses após o início da intervenção. Nenhuma definição de abstinência foi fornecida, nem o auto relato verificados bioquimicamente <sup>(21)</sup>.

O quarto estudo recrutou 34 fumantes adultos que nunca haviam recebido apoio para parar de fumar e estavam desmotivados a parar de fumar em uma clínica

hospitalar para parar de fumar na Itália. Os participantes eram ingênuos ao uso de CE no início do estudo e receberam um CE disponível comercialmente por um período de quatro semanas, começando com um E-líquido sem nicotina antes de passar para uma dosagem de nicotina personalizada. Os participantes receberam um programa de treinamento medicamente assistido multicomponente para uso de CE, e foram acompanhados por um, quatro e oito meses, onde cessação, cigarros por dia, eventos adversos, CO exalado e concentração de nicotina foram medidos <sup>(21)</sup>.

O quinto estudo, também novo para esta atualização e também baseado em uma clínica de cessação do tabagismo na Itália, recrutou 50 fumantes que não queriam parar de fumar, que fumavam pelo menos 15 cigarros por dia no início do estudo por pelo menos 10 anos. Os participantes receberam CEs de segunda geração com 9 mg / ml de nicotina e - líquido e foram instruídos a usar os produtos ad libitum. Não houve incentivo para parar de fumar, mas os participantes foram auxiliados a carregar, preencher, ativar e usar o PA, com os telefones disponibilizados para atendimento. Prevalência pontual de abstinência de 30 dias, bioquimicamente verificada, eventos adversos, cigarros por dia, CO exalado e dados sobre o uso do produto e opiniões sobre o produto foram coletados em 4, 8, 12 e 24 semanas <sup>(21)</sup>.

O estudo final recrutou 71 fumantes adultos fazendo sua primeira compra de CE em lojas de vapor na província de Catania, na Itália. Os participantes não receberam os CEs, mas, ao comprar um produto de CE de sua escolha, foram instruídos sobre como configurar e usar o dispositivo e receberam conselhos sobre solução de problemas e um número de telefone para suporte técnico. Os participantes foram incentivados a usar o CE antes de reduzir o consumo diário de cigarros. A abstinência de prevalência pontual autor relatada em 30 dias, os detalhes da compra do produto e os cigarros fumados por dia foram coletados aos seis e aos 12 meses <sup>(21)</sup>.

### **Estudos de não intervenção <sup>(21)</sup>**

Incluímos três pesquisas longitudinais baseadas na web nesta revisão. O primeiro acompanhou fumantes e usuários de CE que acessavam sites que

vendiam ou informavam os usuários sobre CEs e fóruns online de CE. A pesquisa foi aberta a todas as nacionalidades, com 34% dos entrevistados dos EUA, 24% da França, 8% do Reino Unido, 6% da Suíça e 28% de outros países. Trezentos e sessenta e sete participantes que completaram um questionário de linha de base também completaram uma pesquisa de acompanhamento um ano depois, quando foram solicitados a fornecer dados de acompanhamento sobre o uso de CE e o comportamento de fumar. Desses participantes, 35 (10%) eram fumantes ocasionais ou diários e usuários diários de CE no início do estudo <sup>(21)</sup>.

Na segunda pesquisa baseada na web foram recrutados 949 fumantes de cigarros atuais (59% fumaram 30 minutos após acordar e 69% nunca esperavam parar ou não pretendiam parar nos próximos seis meses), que completaram pesquisas tanto no início e acompanhamento de um ano. No início do estudo, 9% (n = 88) estavam usando CEs (definido como uso nos últimos 30 dias). A abstinência auto relatada (não definida) foi medida em um ano de acompanhamento <sup>(21)</sup>.

Na pesquisa final baseada na web recrutou-se 4.064 residentes do Reino Unido que haviam fumado no ano passado, com 1769 acompanhados em 12 meses. Vinte e três por cento dos participantes eram usuários de CE no início do estudo, a maioria dos quais indicou estar usando CEs de primeira geração. No seguimento, foram coletados dados sobre tentativas de parar de fumar, redução do número de cigarros por dia e se o participante se considerava 'ex-fumante'<sup>(21)</sup>.

Duas pesquisas longitudinais por telefone estão incluídas nesta revisão. No primeiro foram recrutados residentes da Califórnia (EUA) que haviam fumado pelo menos 100 cigarros na vida e fumado 'pelo menos alguns dias' no início do estudo. No início do estudo, 83,6% eram fumantes diários, 236 usaram CEs e 306 indicaram que nunca usariam CEs. Auto relato de abstinência prolongada por um mês ou mais, tentativas de abandono e redução foram avaliadas em 12 meses <sup>(21)</sup>.

No segundo estudo, os autores apresentaram novos dados de um estudo de coorte prospectivo de jovens adultos recrutados nos estados do Meio-Oeste dos

EUA em resposta a uma carta criticando seu artigo principal, que não fornecia dados sobre usuários de CE e resultados de tabagismo. A carta relata os resultados da cessação do tabagismo (não definido) em uma amostra de fumantes que usaram CEs por um ou mais dias nos últimos 30 dias no início do estudo (nenhum N fornecido), comparando-os a uma amostra de fumantes que nunca usaram CEs na linha de base. O artigo principal incluiu 1379 participantes (idade média de 24 anos) que nunca haviam usado CEs, 17,8% dos quais eram fumantes <sup>(21)</sup>.

Os três estudos prospectivos finais usaram uma variedade de métodos de acompanhamento: Um grupo recrutou 1.074 pacientes com câncer em um grande centro de câncer dos Estados Unidos que foram encaminhados e completaram a avaliação de ingestão para o programa de cessação do tabagismo do centro. Todos os participantes receberam tratamento multicomponente, comportamental e farmacológico baseado em evidências para a dependência do tabaco. No início do estudo, 26,5% dos participantes haviam usado um CE nos últimos 30 dias. Setecentos e oitenta e um participantes foram acompanhados de seis a 12 meses desde o início do estudo, onde auto relataram abstinência de prevalência de sete dias, cigarros por dia e informações sobre se um participante havia passado um dia sem fumar desde o início do estudo <sup>(21)</sup>.

Em outro, que ocorreu em ambientes comunitários em Abruzzo, Itália, 491 fumantes de tabaco e 232 fumantes duplos de CE e tabaco foram acompanhados em 12 meses, com acompanhamento adicional planejado para 24, 36 e 60 meses. No início do estudo, a dosagem média de nicotina da CE foi de 9,8 mg / ml, e a média de meses de uso da CE entre usuários duplos foi de 8,6. As medidas de acompanhamento incluíram abstinência sustentada de 30 dias com CO verificada em uma sub amostra e abstinência de 30 dias de tabaco e CE <sup>(21)</sup>.

Finalmente, o último estudo relata uma análise secundária de dados de um ensaio clínico randomizado em um hospital psiquiátrico internado na Califórnia, EUA. Novecentos e cinquenta e seis fumantes de pelo menos cinco cigarros por



dia foram recrutados e randomizados para diferentes níveis de suporte comportamental. No início do estudo, 11% dos participantes usaram um CE. Este artigo relata medidas de cessação (não definidas) em usuários de CE e não-CE no acompanhamento mais longo disponível (não definido, mas a duração do estudo foi de 18 meses) <sup>(21)</sup>.

### **Apenas dados de eventos adversos** <sup>(21)</sup>

Foram incluídos sete estudos de coorte de curto prazo que relatam eventos adversos. Esses estudos não foram incluídos nas análises de tabagismo devido ao curto seguimento <sup>(21)</sup>.

Foi oferecido um CE para 100 fumantes que ingressaram em um serviço de parar de fumar em Londres, Reino Unido. Os participantes puderam escolher entre um produto 'semelhante ao cigarro' (1,6% ou 2,2% de nicotina por ml) ou um modelo de tanque (1,8%; posteriormente substituído pelo produto Aspire devido a problemas de vazamento), e 69% aceitaram a oferta. Os CEs foram fornecidos juntamente com as disposições do serviço padrão para parar de fumar, incluindo uma oferta de medicamentos para parar de fumar e apoio comportamental semanal. Os eventos adversos foram coletados ao longo. O estudo também mediu a abstinência em quatro semanas, custo e feedback do cliente <sup>(21)</sup>.

Um estudo de coorte prospectivo envolvendo 17 participantes (todos fumantes altamente dependentes, 82% com doença mental), recrutados de uma clínica ambulatorial de um hospital universitário na Suíça, que escolheram usar um CE para ajudá-los a parar ou reduzir o tabagismo. NRT ou vareniclina foram usados em algum estágio por 59% dos participantes, além da CE. Este estudo estava disponível apenas como um resumo e, portanto, temos detalhes limitados sobre os métodos e medidas usados para registrar eventos adversos <sup>(21)</sup>.

Recrutou-se 40 fumantes diários que queriam parar, a partir de anúncios colocados em jornais gratuitos de Londres. Os participantes compareceram a uma sessão de linha de base uma semana antes da data prevista para parar de fumar (TQD). No TQD, os participantes receberam CEs ('Green Smoke', dispositivo de primeira geração, cartuchos de nicotina a 2,4%). Dois cartuchos

por dia foram fornecidos inicialmente, com o suprimento posteriormente ajustado ao uso real. Os participantes compareceram a sessões semanais de acompanhamento por quatro semanas e receberam suporte comportamental padrão. O consumo de cigarro e as leituras de CO coletadas em cada sessão e as amostras de urina para análise de cotinina e ácido 3-hidroxi propilmercaptúrico (3-HPMA) foram coletadas no início do estudo e quatro semanas após <sup>(21)</sup>.

Foram recrutados 29 fumantes com boa saúde e sem intenção de reduzir ou parar de fumar nos próximos 30 dias. O objetivo deste estudo foi investigar a liberação de nicotina e o potencial de redução ou cessação do tabagismo. Os participantes receberam um suprimento de CEs descartáveis para 10 dias (marca 'NJOY King Bold' contendo 26 mg de nicotina) e instruídos a usá-los ad libitum por uma semana. Ao final da semana, 25 participantes retornaram ao ambulatório, após abstinência do fumo e uso de AE por 12 horas. Eles realizaram duas séries, com uma hora de intervalo, de 10 inalações em seu CE, e as alterações na nicotina plasmática, frequência cardíaca e CO, e os sintomas de abstinência foram medidos. Os eventos adversos que ocorreram durante o período de uso ad libitum também foram coletados <sup>(21)</sup>.

Há descrição de um estudo cruzado randomizado envolvendo 27 fumantes de pelo menos 10 cigarros por dia que não buscavam tratamento e que estavam dispostos a experimentar CE por duas semanas. Os participantes receberam Joye e - GO C com 18 mg / ml de nicotina e cruzaram em uma semana entre os CEs com sabor de mentol e sem mentol. Os participantes foram solicitados a não fumar durante o estudo, mas 60% relataram o uso intermitente de seus cigarros normais. Em uma e duas semanas, a pressão arterial, frequência cardíaca, pletismografia corporal, volumes pulmonares estáticos, resistência das vias aéreas (Raw) e condutância específica (sGaw) foram medidos após se abster de CE por duas horas e, posteriormente, cinco minutos após a inalação de um CE. Dados sobre eventos adversos, concentrações de nicotina e taxas de cigarro e uso de CE também foram coletados <sup>(21)</sup>.

Embora não seja um estudo de coorte prospectivo, foi possível a extração de dados sobre eventos adversos. Este estudo identificou 18 participantes com

asma leve a moderada que haviam fumado anteriormente uma média de 22 cigarros por dia, que relataram o uso regular de CE em pelo menos duas visitas de acompanhamento consecutivas, com aproximadamente seis meses de intervalo, usando uma auditoria retrospectiva da clínica registros de um ambulatório respiratório na Itália. Dez estavam usando apenas CEs e oito usavam CEs e fumavam até cinco cigarros por dia. A duração do uso de CE variou de 10 a 14 meses, e todos começaram com CEs de primeira geração, embora a 'maioria' tenha mudado para um "vaporizador pessoal" (segunda ou terceira geração). Os autores coletaram dados de quatro visitas à clínica: pré-linha de base (6 a 12 meses antes da linha de base); consulta inicial (uso pré-CE), que ocorreu aproximadamente seis meses antes da primeira consulta de acompanhamento; acompanhamento de seis meses; e acompanhamento de 12 meses. Em cada visita, os participantes foram avaliados pela história clínica e exame e por reavaliação da adesão ao tratamento e eficácia. As informações foram coletadas sobre o controle da asma, o número de exacerbações da visita de acompanhamento anterior, medições de espirometria, fluxo expiratório forçado e testes de broncoprovocação avaliando a hiper-responsividade das vias aéreas (AHR) com metacolina (alguns participantes apenas) <sup>(21)</sup>.

Também foram recrutados 15 fumantes saudáveis de pelo menos 10 cigarros por dia em um hospital militar na África do Sul. Cada um deles recebeu um CE ('Twisp eGo' 18 mg / ml de nicotina) e foi-lhes solicitado que o usassem e parassem de fumar por duas semanas. Pressão sanguínea, pulso, saturação de carboxihemoglobina arterial e venosa (COHb) e saturação de oxigênio no sangue foram medidos no início do estudo e duas semanas de acompanhamento em 13 participantes que compareceram às duas sessões <sup>(21)</sup>.

### **Resultados de Cessação** <sup>(21)</sup>

#### Ensaio Randomizados (RCT) <sup>(21)</sup>

No ensaio comparando EC com adesivo, não houve diferença significativa na abstinência contínua validada por CO de seis meses entre os braços de tratamento (7,3%, 5,8% e 4,1%, nos braços de CE de nicotina, adesivo e placebo de CE, respectivamente). Fizemos duas comparações. O primeiro compara as taxas de abstinência entre nicotina e placebo CE (7,3% versus 4,1%, razão de

risco (RR) 1,77, intervalo de confiança de 95% (CI) 0,54 a 5,77; 362 participantes). O segundo compara as taxas de abstinência entre a CE de nicotina e os braços de patch (7,3% versus 5,8%, RR 1,26, IC 95% 0,68 a 2,34; 584 participantes). Menos da metade de todos os participantes em todos os grupos acessaram o suporte (39,8%, 35,9% e 35,6% nos braços de CE de nicotina, adesivo e CE de placebo, respectivamente) <sup>(21)</sup>.

No outro RCT, as taxas de abstinência de um ano (pelo menos seis meses sem fumar e com validação de CO) foram maiores nos dois braços de CE de nicotina (13% e 9%) em comparação com o grupo de CE de placebo (4%). Em nossa análise, combinamos os dois braços de CE de nicotina e os comparamos com o grupo de placebo. A diferença não foi estatisticamente significativa (11% versus 4%, RR 2,75, IC 95% 0,97 a 7,76; 300 participantes) <sup>(21)</sup>.

Combinamos os dados dos dois estudos comparando as taxas de abstinência em grupos de CE com nicotina e placebo. Não houve heterogeneidade estatística significativa entre os estudos ( $P = 0,58$ ;  $I^2 = 0\%$ ) e os resultados combinados mostraram que o uso de CE contendo nicotina foi associado a maiores taxas de abstinência do que o uso de CE com placebo (RR 2,29, 95% CI 1,05 a 4,96, 662 participantes) <sup>(21)</sup>.

### **Estudos de coorte e de intervenção** <sup>(21)</sup>

Entre os estudos de coorte de intervenção que envolveram fumantes desmotivados para parar de fumar, foram relatadas taxas de abstinência (prevalência de pontos de 30 dias, abstinência validada para CO) de 22,5% em seis meses e 12,5% em dois anos. Relatou-se taxas de cessação de 52,9% em 12 meses, mas não definiu como a cessação foi medida, também 36% (18/50) de taxas de abstinência de prevalência de sete dias em 6 meses, que foram validadas para CO. No estudo de fumantes altamente dependentes com esquizofrenia, 14% (2/14) alcançaram a abstinência (CO - validado) em um ano. Cerca de 43,8% (21/48) dos participantes estavam abstinentes de fumar ao término do programa de seis meses. Daqueles que usaram CEs exclusivamente ( $n = 26$ ), 50% (13) estavam abstinentes, em comparação com 37,5% (6/16) daqueles que usaram CEs e bupropiona e 100% (2/2) que usaram CEs com

vareniclina. No estudo de coorte de intervenção em que a motivação para parar de fumar não foi definida, 42,2% dos participantes (30/71) estavam abstinentes aos seis meses, com números semelhantes aos 12 meses (40,8%, 29/71; 30-dia, ponto de prevalência de abstinência autor relatada). Em um ensaio clínico randomizado em que todos os participantes receberam CEs contendo nicotina em oito semanas e que, portanto, tratamos como um estudo de coorte para fins de cessação, 19,6% dos participantes estavam abstinentes em oito meses (10/51) usando a validação de CO <sup>(21)</sup>.

Taxas de abstinência autor referidas por um ano foram de 45,7% (16/35) entre os respondentes que usaram CEs no início do estudo. A taxa de abstinência de um ano foi de 10% (9/88) em fumantes que usaram CE (pelo menos uma vez nos últimos 30 dias) no início do estudo, em comparação com 13,8% (119/861) em não usuários de CE. A diferença entre usuários de CE e não usuários de CE não foi estatisticamente significativa. Nenhuma informação foi fornecida sobre se as pessoas estavam usando CEs para fins de interrupção ou redução antes do início do estudo, ou se usaram algum CE durante o período de acompanhamento. Foi relatado apenas que 11% dos fumantes que usaram CE por um dia ou mais nos últimos 30 dias no início do estudo pararam de fumar no seguimento de um ano, em comparação com 17% dos fumantes que nunca usaram CE. Após o ajuste para dados demográficos e consumo inicial de cigarros, as chances de parar de fumar não foram significativamente diferentes entre usuários de CE e pessoas que nunca usaram CE (odds ratio (OR) 0,93, IC 95% 0,19 a 4,63). Novamente, nenhuma informação foi fornecida sobre se os participantes usaram CEs durante o período de acompanhamento <sup>(21)</sup>.

Refletindo o aumento no uso de CE, algumas das pesquisas longitudinais adicionadas durante esta revisão tiveram uma prevalência de linha de base mais alta de uso de CE do que aquelas incluídas anteriormente. Encontrou-se taxas de abstinência prolongada (um mês ou mais) referidas de 5% (12/236) em pessoas que relataram usar CE no início do estudo, em comparação com 10,5% (32/306) em participantes que indicaram que nunca usariam CE tanto no início quanto no acompanhamento; os autores relatam que o uso de CE previu uma probabilidade menor de cessação em uma análise multivariada (OR 0,41, IC

95% 0,18 a 0,93). Em 14,5% (denominador desconhecido) dos participantes que relataram o uso de CE nos últimos 30 dias no início do estudo estavam abstinentes aos 12 meses (auto relato de abstinência de prevalência de sete dias), em comparação com 30% dos não usuários de CE. Em uma análise ITT corrigindo para uma gama de preditores, não usuários de CE foram considerados mais propensos a parar do que usuários de CE (OR 2,00, IC de 95% 1,23 a 3,26), embora não tenha havido diferença significativa em uma análise de caso completo. Em um ano, 8,1% das pessoas que relataram o uso diário de CE no início do estudo (7/86) relataram ser ex-fumantes, em comparação com 9,5% (25/263) das pessoas que relataram o uso não diário de CE no início do estudo e 12,9% (168/1307) de não usuários da CE. Comparado com o não uso, o uso diário de CE no início do estudo não foi significativamente associado à interrupção no acompanhamento (OR 0,62, IC 95% 0,28-1,37), nem o uso não diário de CE. Abstinência tabágica sustentada (30 dias) foi relatada em 12 meses, com validação de CO em uma sub amostra de participantes. Os autores relatam que não houve diferença significativa na abstinência entre usuários e não usuários de CE (estatística resumida não fornecida), com 16% (51/319) daqueles que relataram abstinência de uso de CE inicial aos 12 meses em comparação com 15% (101 / 693) de pessoas que não usaram CE no início do estudo. Finalmente, também não foi encontrado uma diferença significativa na cessação (definição não fornecida) entre aqueles que usam CE e não usuários; no ponto de acompanhamento mais longo disponível, 21% das pessoas que relataram o uso de CE no início do estudo estavam abstinentes, em comparação com 19% daqueles que não relataram o uso de CE no início do estudo (P = 0,726) <sup>(21)</sup>.

Crucialmente, este grupo de estudos (os levantamentos longitudinais) compartilha uma limitação séria. Como esses estudos recrutaram apenas fumantes atuais, eles excluíram aquelas pessoas da mesma população que experimentaram CEs e pararam de fumar (por exemplo, se 100 fumantes experimentassem CEs e 50 parassem de fumar, esses estudos recrutariam apenas os 50 que continuaram a fumar). Acompanhar 'falhas de tratamento' provavelmente mostrará um baixo efeito de tratamento, mesmo para tratamentos que são altamente eficazes. Para avaliar os efeitos dos CEs sobre o fumo, os

participantes precisam ser recrutados antes de iniciar o uso do CE. Em versões futuras desta revisão, à medida que dados de maior qualidade se tornem disponíveis, não incluiremos mais este grupo de estudos <sup>(21)</sup>.

### **Eventos adversos** <sup>(21)</sup>

Nenhum dos ECRs ou estudos de coorte relatou quaisquer eventos adversos graves (EAGs) que foram considerados como plausivelmente relacionados ao uso de CE <sup>(21)</sup>.

Das pessoas disponíveis para acompanhamento de seis meses no estudo ASCEND, 44,4% dos participantes no braço de CE de nicotina relataram quaisquer AEs, em comparação com 44,7% e 45,6% nos braços de adesivo e placebo de CE, respectivamente. As diferenças não foram estatisticamente significativas (nicotina versus placebo CE: RR 0,97, IC 95% 0,71-1,34; 298 participantes; nicotina CE versus adesivo; RR 0,99, IC 95% 0,81-1,122; 456 participantes) <sup>(21)</sup>.

O estudo ECLAT não encontrou nenhuma diferença na frequência de AEs em três ou 12 meses de acompanhamento entre os três grupos. Os EAs também foram medidos no início do estudo, com os cinco mais frequentemente relatados sendo tosse (26%), boca seca (22%), falta de ar (20%), irritação na garganta (17%) e dor de cabeça (17%). Em todos os grupos, a frequência dos AEs diminuiu significativamente ao longo do tempo, com exceção da irritação da garganta <sup>(21)</sup>.

Os estudos de coorte mostram um quadro semelhante, com irritação na boca e garganta sendo os EAs relatados com mais frequência em usuários de CE, dissipando-se mais comumente com o tempo. Onde os participantes usaram CE por uma semana, 12 participantes experimentaram 15 AEs e todos, exceto um (irritação na garganta) foram classificados como leves. Após duas semanas de uso foi documentado que 54% dos participantes (7/13) relataram redução no catarro em comparação com a linha de base, enquanto 31% (4/13) relataram um aumento. As mudanças na produção de catarro também podem ser secundárias à interrupção do fumo (a maioria também relatou uma melhora no paladar, no

olfato e no apetite). Houve um abandono devido a doença (dor de cabeça e febre), mas não está claro se isso foi considerado relacionado ao uso de CE ou não. Onde os participantes usaram CEs por duas semanas com cruzamento em uma semana entre mentol e líquido não mentol com sabor de tabaco, EAs incluíram tosse em 19% dos participantes (5/27), irritação na boca / garganta em 15% (4/27), náusea em 4% (1/27), cefaleia em 4% (1/27) e “outros” em 4% (1/27) (irritabilidade, cólicas estomacais). Este estudo relatou um evento adverso grave (coceira na garganta e tosse) em um participante com histórico de asma na infância; o participante interrompeu o uso de CE e os sintomas foram resolvidos. Relatou-se acompanhamento de longo prazo, os EAs mais comumente relatados foram irritação na garganta (8,7%), irritação na boca (8,7%), tosse seca (13,1%), boca seca (4,3%) e dor de cabeça (4,3%), que se mantiveram estáveis ao longo do estudo (as percentagens representam dados de 24 meses). Tonturas e náuseas foram relatadas no início do estudo, mas desapareceram em 24 meses. Onde EAs foram medidos ao longo de seis meses de uso de CE, irritação na garganta / boca (35,6%), boca / garganta seca (28,9%), dor de cabeça (26,7%) e tosse seca (22,2%) foram frequentemente relatados no estudo inicial, mas todos diminuíram em frequência ao longo do tempo. AEs foram coletados ao longo de quatro semanas, irritação na garganta e tosse leve foram relatados (incidência não quantificada). Os autores relatam um incidente de vazamento do sistema EVOD que resultou em irritação na boca; Não foi procurado tratamento médico e o incidente foi resolvido lavando o lábio com água. Não se coletou dados sistematicamente sobre AEs, mas coletou 'reclamações' por meio de diários online; em todos os grupos; estes incluíram gosto ruim, boca / garganta seca, boca / garganta irritada, tontura, dor de cabeça, náusea e aumento da frequência cardíaca / palpitações, embora as taxas não tenham sido fornecidas. Nenhuma mudança significativa nos escores do Inventário de Depressão de Beck (de 5,79 (desvio padrão (DP) 8,35) no início do estudo para 4,94 (DP 8,76) em oito meses). Há relatos apenas que os participantes não experimentaram nenhum AEs <sup>(21)</sup>.

### **Efeitos em parâmetros específicos** <sup>(21)</sup>

Oito estudos relatam os efeitos de pelo menos uma semana de uso de CE em parâmetros mais específicos <sup>(21)</sup>.



No estudo que randomizou os participantes para CE ou controle no início do estudo e, em seguida, forneceu CE a todos os participantes em oito semanas, os autores relatam mudanças ao longo do tempo dentro dos grupos, mas não relatam comparações diretas entre os grupos. Os grupos de CE mostraram uma diminuição geral significativa no CO expirado da primeira sessão de laboratório na semana um para a segunda sessão de laboratório em 4 semanas ( $P < 0,001$ ), mas não o grupo de controle ( $P = 0,10$ ). Aos oito meses (altura em que todos os grupos receberam CE), houve uma diminuição significativa no CO para todos os grupos combinados em comparação com a linha de base ( $P < 0,01$ , CO média da linha de base 17,58 ppm (DP 7,17), CO média de oito meses 11,56 ppm (10.41))<sup>(21)</sup>.

Um estudo de coorte prospectivo no qual todos os participantes receberam um CE, avaliou a mudança no 3-HPMA, o principal metabólito da acroleína, excretado na urina após quatro semanas de uso do CE. A acroleína é uma substância cancerígena e está presente na fumaça do cigarro e em alguns vapores de CE. Há uma preocupação de que as pessoas que usam CE e fumam podem ser expostas a níveis mais elevados de acroleína do que fumar sozinho. Das 33 pessoas que completaram o acompanhamento de quatro semanas, 16 eram usuárias apenas de CE e 17 eram usuárias duplas. Ambos os grupos mostraram uma diminuição significativa no 3-HMPA em ng / mg de creatinina (usuários de EC: 1623 (SD 850) a 343 (SD 178),  $P < 0,001$ ; usuários duplos: 2443 (SD 1105) a 969 (SD 807),  $P < 0,001$ ). Os níveis de CO (ppm) também mostraram uma diminuição significativa ao longo do tempo em ambos os grupos (usuários de CE: 15 (SD 8) a 3 (SD 2),  $P < 0,001$ ; usuários duplos: 23 (SD 11) a 11 (SD 8),  $P = 0,001$ )<sup>(21)</sup>.

Foi testado CO exalado em um, quatro e oito meses em um estudo pré-pós-piloto não controlado. Em um mês, os usuários de CE mostraram um declínio significativo no CO exalado; não houve mudança significativa em não usuários de CE (pessoas que optaram por não usar CE fornecido). Aos quatro e oito meses, o CO exalado diminuiu em usuários de CE e não usuários de CE. Polosa 2011, um estudo de coorte prospectivo em que todos os participantes receberam

CE, mediram o CO exalado e encontraram uma redução significativa na média em toda a coorte de 23,5 a 8 ppm em 24 meses ( $P = 0,011$ ). Um outro estudo de coorte prospectivo no qual todos os participantes receberam CE, também mediu o CO exalado, mas relatou os resultados graficamente por grupo; às 24 semanas, o CO parece ter reduzido significativamente entre os que desistiam e as pessoas, reduzindo o consumo de cigarros em pelo menos 50%, e parece ter permanecido estável em pessoas que continuaram fumando pelo menos metade dos cigarros que tinham no início do estudo <sup>(21)</sup>.

No ensaio cruzado randomizado de e-líquido com sabor de tabaco mentol versus não mentol, os autores não encontraram diferenças significativas na função das vias aéreas ao longo das duas semanas em comparação com a linha de base ( $P > 0,09$ ), ou cinco minutos após a inalação de qualquer tipo de CE ( $P > 0,1$ ). Também não houve mudanças significativas na frequência cardíaca ou pressão arterial em nenhum dos grupos em qualquer momento <sup>(21)</sup>.

No estudo retrospectivo de fumantes com asma que se tornaram usuários regulares de CE, não houve evidência de dano. Pelo contrário, houve melhorias significativas no controle da asma, medidas de função pulmonar e hiper-responsividade das vias aéreas, tanto em usuários de CE apenas ( $n = 10$ ) e em usuários duplos ( $n = 8$ ) durante o período de acompanhamento de 12 meses. Houve uma ligeira diminuição no número de exacerbações de asma, mas isso não foi estatisticamente significativo (1,17 a 0,78,  $P = 0,153$ ) <sup>(21)</sup>.

Um estudo pré-pós de curto prazo que mediu os resultados após duas semanas de uso de CE, mostrou que os fumantes que mudaram para CE tiveram melhora significativa na saturação de oxigênio no sangue (96,15% (DP 1,76) para 97,49% (DP 1,34) ; Aumento de 1,34%, IC 95% 0,60 a 2,08;  $P = 0,002$ ) e redução na artéria (1,95%, IC 95% 0,47 a 3,44;  $P = 0,01$ ) e venosa (1,87%, IC 95% 0,38 a 3,36;  $P = 0,02$ ) níveis de carboxihemoglobina <sup>(21)</sup>.

Usamos dados da 14ª Pesquisa de Comportamento de Risco da Juventude da Coreia (KYRBS), realizada em junho de 2018, 1 ano após a introdução do produto de tabaco aquecido (HTP). KYRBS é uma pesquisa nacionalmente

representativa, transversal e autor referida, projetada para avaliar os comportamentos relacionados à saúde de adolescentes coreanos de 12 a 18 (média: 15) anos de idade <sup>(22)</sup>.

A prevalência de uso de HTP na população de estudo foi de 2,8% (1.496 de 59.532 indivíduos sem peso). A prevalência de uso de cigarro alguma vez e uso de cigarro eletrônico foi de 14,4% e 7,7%, respectivamente. Entre os usuários de HTP, 75,5% eram usuários atuais de cigarros, 45,6% eram usuários atuais de cigarros eletrônicos e 40,3% eram usuários simultâneos de cigarros e e-cigarros. Apenas 3,7% nunca haviam usado cigarros convencionais ou e-cigarros. Aproximadamente 32% dos usuários atuais de cigarros já foram usuários de HTP <sup>(22)</sup>.

A proporção de usuários atuais de cigarros que tentaram parar de fumar foi de 71,7%. As tentativas de parar de fumar foram semelhantes independentemente do uso de HTP (70,9% em “nunca” usuários, 73,6% em “sempre” usuários). No entanto, houve uma diferença maior em termos de uso de e-cigarro (67,9% em nunca usuários, 73,8% em nunca usuários) <sup>(22)</sup>.

Nenhuma associação significativa foi encontrada para cada uso de HTP e tentativas de abandono (aOR = 1,07, IC 95%: 0,91-1,26). No entanto, o uso de cigarros eletrônicos sempre foi associado positivamente com tentativas de parar (aOR = 1,35, IC 95%: 1,16 a 1,58) <sup>(22)</sup>.

Uma revisão sistemática de RCTs e de estudos coorte avaliou o impacto de DEFs com nicotina (ENDS) e / ou DEFs sem nicotina (ENNDS) versus nenhum auxílio para parar de fumar ou ajudas alternativas para parar de fumar no uso de tabaco a longo prazo entre fumantes de cigarro, independentemente de os usuários estarem usando-os como parte de uma tentativa de parar <sup>(23)</sup>.

O número médio de cigarros convencionais / produtos do tabaco usados por dia no final dos estudos variou de 0,7 (31-36) em ambos os grupos ENDS e ENNDS a 13,9 (40-42) entre os usuários não diários de ENDS. Os três RCTs (25, 30-36)

e um estudo de coorte confirmou bioquimicamente a abstinência de nicotina, enquanto os outros apresentou apenas dados auto relatados <sup>(23)</sup>.

### **Parar de fumar**

Resultados sintetizados de ensaios clínicos randomizados. Resultados de dois RCTs sugerem um possível aumento na cessação do tabagismo com ENDS em comparação com ENNDS (RR 2,03, IC 95% 0,94, 4,38; P = 0,07; I<sup>2</sup> = 0%, diferença de risco (RD) de 64/1000, em de 6 a 12 meses, evidência de baixa certeza <sup>(23)</sup>.

Uma análise de sensibilidade no pior cenário produziu resultados que eram inconsistentes com a análise completa primária e falha em mostrar uma diferença nos efeitos de ENDS em comparação com ENNDS (RR 1,16, IC 95% 0,72, 1,87; P = 0,54; I<sup>2</sup> = 0%). A certeza nas evidências foi classificada como baixa <sup>(23)</sup>.

Também foi comparado dois tipos de ENDS versus ENDS e E-líquidos e os resultados falharam em mostrar uma diferença entre os grupos de ENDS com um intervalo de confiança muito amplo (RR 1,15, IC 95% 0,28, 4,76; P = 0,84). Também se comparou ENDS e ENNDS com terapia de reposição de nicotina; os resultados não mostraram uma diferença entre esses grupos com um intervalo de confiança muito amplo (RR 1,10, IC 95% 0,60, 2,03; P = 0,76) e (RR 0,67, IC 95% 0,20, 2,19; P = 0,50), respectivamente <sup>(23)</sup>.

### **Resultados sintetizados de estudos de coorte <sup>(23)</sup>**

O OR ajustado da meta-análise primária de oito estudos de coorte comparando ENDS a nenhum ENDS sem concomitância relatada de intervenções não mostraram um benefício na cessação do tabagismo (OR 0,74, IC 95% 0,55, 1,00; P = 0,051; I<sup>2</sup> = 56%) <sup>(23)</sup>.

Uma análise de sensibilidade dos oito estudos de coorte usando qualquer um, em vez de diariamente uso de ENDS, ambos de uso intensivo (cigarros eletrônicos usados diariamente por pelo menos um mês) e uso intermitente (usado regularmente, mas não diariamente por mais de um mês) de ENDS, e

qualquer uso versus nunca usado sugeriu uma redução nas taxas de cessação do tabagismo com ENDS (OR ajustado 0,69, IC 95% 0,53, 0,91; P = 0,01; I<sup>2</sup> = 59%). Certeza em evidência dos estudos observacionais foi classificada de baixa a muito baixa<sup>(23)</sup>.

### **Redução no uso de cigarro em pelo menos 50%**

Resultados sintetizados de ensaios clínicos randomizados. Os resultados de dois RCTs não conseguiram mostrar uma diferença entre os cigarros do tipo ENDS e o grupo ENNDS em relação à redução de cigarros, mas com intervalo de confiança muito amplo (RR 0,97, IC 95% 0,57, 1,66; P = 0,92; I<sup>2</sup> = 61%). A certeza na evidência foi avaliada baixa<sup>(23)</sup>.

### **Resultados sintetizados de estudos de coorte<sup>(23)</sup>**

Dois estudos sugeriram aumento taxas de redução naqueles com maior e menor uso de ENDS. Foi relatado um OR ajustado para parar de 6,07 (IC 95% 1,11, 33,2) naqueles com uso intensivo versus um OR de 0,31 (0,04, 2,80) naqueles com uso intermitente. Foi relatado uma maior probabilidade de redução substancial (mas não desistir) naqueles com uso diário de ENDS (OR 2,49, IC 95% 1,14, 5,45), mas não aqueles com uso intermitente (OR 0,85, 0,43 a 1,71)<sup>(23)</sup>.

### **Efeitos adversos<sup>(23)</sup>**

#### **Resultados sintetizados de ensaios clínicos randomizados<sup>(29 23)</sup>**

O estudo de Bullen relatou efeitos colaterais graves em 27 de 241 participantes no grupo de 16 mg ENDS e 5 de 57 para o grupo ENNDS seguidos em seis meses; os resultados falharam em mostrar uma diferença entre esses grupos, com um intervalo de confiança muito amplo (OR 1,31, IC 95% 0,48, 3,57; P = 0,59). Os resultados sugeriram um possível aumento dos efeitos colaterais na dose de 21 mg no grupo de adesivos de nicotina (14 de 215) em comparação com ENDS (OR 1,81, IC de 95% 0,92, 3,55; P = 0,08). Os efeitos colaterais graves incluíram morte (n = 1, nos cigarros eletrônicos de nicotina), doença com risco de morte (n = 1, no grupo de cigarros eletrônicos de nicotina), admissão a hospital ou prolongamento da internação hospitalar (12% de todos os eventos nos cigarros eletrônicos de nicotina, 8% no grupo de adesivos e 11% no grupo

de cigarros eletrônicos placebo), deficiência ou incapacidade significativa, e outros eventos medicamente importantes (6% de todos os eventos no grupo de cigarros eletrônicos de nicotina, 4% no grupo de adesivos e 3% no grupo de cigarros eletrônicos placebo). Estudo não relatou eventos adversos sérios em qualquer grupo ENDS ou no grupo E-líquidos aos oito meses de seguimento; no entanto, uma semana após o início da intervenção houve três casos de eventos adversos não graves nos grupos ENDS. Não observaram eventos adversos graves durante o estudo, e os autores encontraram uma redução significativa na frequência de sintomas relatados em comparação com a linha de base <sup>(23)</sup>.

### **Resultados sintetizados de estudos de coorte <sup>(23)</sup>**

Não foi relatado diferenças significativas em efeitos colaterais graves auto relatados, mas observou quatro casos de pneumonia, quatro exacerbações de doença pulmonar obstrutiva crônica, três infartos do miocárdio e uma angina como efeitos colaterais graves possivelmente relacionados: dois entre os usuários de ENDS (ambos mudaram para o tabagismo durante o acompanhamento), seis entre fumantes de tabaco (três pararam de fumar), e quatro entre fumantes de tabaco e ENDS. Foi relatado um vazamento irritando a boca de um participante e alguns relatos de irritação na parte posterior da garganta e tosse leve <sup>(23)</sup>.

Há evidências substanciais de que o uso de cigarro eletrônico aumenta o risco de usar cigarros de tabaco combustível entre os jovens e jovens adultos <sup>(24)</sup>.

Na revisão primária de estudos observacionais, houve evidências de 10 estudos que a associação entre uso do e-cigarro e a transição na direção do tabagismo combustível “nunca” para “sempre” foi positiva. Os resultados foram consistentes em uma série de diferentes metodologias, faixas etárias, grupos de pesquisa e locais, e as associações eram de considerável força. Embora houvesse moderadas a altas taxas de atrito na maioria desses estudos, análises de efeitos de atrito mostraram que o impacto do atrito nas associações observadas era modesto. Entre os estudos, uma ampla gama de covariáveis foi ajustada para isso abrangeu uma série de aspectos sócio demográficos, interpessoais, ambientais, e fatores intrapessoais, incluindo o uso de outras substâncias. Uso

de produtos de tabaco que não sejam cigarros eletrônicos e cigarros de tabaco combustível foram ajustados para vários dos estudos, e dois estudos relataram associações positivas do uso de cigarro eletrônico e a subsequente transição para fumar entre os usuários a partir da linha de base “nunca” de qualquer produto do tabaco. Apenas um pequeno número de estudos fornece evidências avaliando a presença de uma associação dose-resposta entre o uso de cigarro eletrônico e iniciação ao tabagismo, mas os resultados desses poucos estudos sugeriram que níveis mais elevados de uso de cigarro eletrônico foram associados a maiores chances de tabagismo em não fumantes na linha de base<sup>(24)</sup>.

A evidência primária consistiu em estudos de coorte longitudinais que avaliaram o uso de cigarro eletrônico no início do estudo e o tabagismo em um acompanhamento futuro de não fumantes da linha de base. Associações positivas robustas entre o uso de cigarro eletrônico na linha de base “nunca” fumantes e, mais tarde, o tabagismo foi observado em estudos de jovens adolescentes, adolescentes mais velhos e adultos jovens, embora essas populações são conhecidas por diferirem no risco de início do tabagismo. Diferentes regiões dos Estados Unidos e outros países têm políticas exclusivas de produto do tabaco e cenário sociocultural que podem alterar a disponibilidade e risco de uso de cigarro eletrônico ou tabaco combustível em nível populacional e o uso de cigarro em cada local. Associações entre o uso de cigarro eletrônico e o uso subsequente de produtos de tabaco combustíveis foi observado em amostras regionais dos Estados Unidos da Califórnia, Havaí, Texas e Virgínia e em amostras nacionalmente representativas dos EUA; e canadense, escocesas e britânicas. A esmagadora consistência dos resultados entre os estudos de diferentes locais e estudos que diferiam em outras maneiras reforça a confiança na validade e causalidade da associação do uso de cigarro eletrônico com a transição de “nunca” para “sempre” fumar <sup>(24)</sup>.

Entre jovens e jovens adultos usuários de cigarros eletrônicos que nunca usaram cigarros de tabaco combustível, há evidências moderadas que o uso de cigarro eletrônico aumenta a frequência e intensidade de fumo de cigarros de tabaco combustível <sup>(16)</sup>. Entre jovens e jovens adultos usuários de cigarros eletrônicos

que nunca usaram cigarros de tabaco combustível, há evidências limitadas de que o uso de cigarro eletrônico aumenta, em curto prazo, a duração do fumo de cigarros de tabaco combustível <sup>(24)</sup>.

A revisão primária da literatura observacional rendeu vários estudos mostrando uma associação positiva entre o uso de e-cigarro e de tabagismo passado há 30 dias, que é um indicador fraco para padrões de tabagismo indicativo de progressão em frequência e intensidade. Entre os estudos mais bem posicionado para abordar a progressão em frequência e intensidade, a evidência apoiou uma associação positiva do uso mais frequente de cigarro eletrônico com progressão na frequência e intensidade do tabagismo. Associações dose-resposta eram evidentes ou sugestivas na maioria das análises entre aqueles quatro estudos. Dois estudos incluíram vários pontos de tempo de acompanhamento e abordou se o uso de cigarro eletrônico está associado a uma duração mais longa de fumar. Um estudo descobriu que o uso de cigarro eletrônico estava associado a uma aceleração da intensidade do fumo ao longo do tempo. Outro estudo mostrou que as mudanças no status de tabagismo em dois tempos de acompanhamento não diferiram significativamente entre os usuários de cigarro eletrônico de referência em comparação com “nunca” usuários de e-cigarro. A revisão suplementar descobriu que os jovens não fumantes que vaporizam concentrações mais altas de nicotina eram mais prováveis para posteriormente fumar em taxas de frequência e intensidade mais altas, que acrescentou peso à plausibilidade de que o uso de cigarro eletrônico afeta a progressão de fumar de alguma maneira. Portanto, é altamente improvável que os usuários de cigarros eletrônicos que se tornam sempre fumantes são super-representados por jovens que podem apenas estar temporariamente experimentando níveis baixos de fumo <sup>(24)</sup>.

Há um consenso geral de que o número, tamanho e qualidade de estudos para julgar a eficácia dos cigarros eletrônicos como auxiliares de cessação em comparação com auxiliares de cessação de eficácia comprovada são limitados e, portanto, não há evidências suficientes para permitir uma conclusão definitiva neste momento. Não apenas os estudos existentes são limitados em número, mas também os ensaios fornecem uma gama limitada de comparações de



tratamento. Interpretação de estudos observacionais relevantes sobre o tema da eficácia de e-cigarros como auxiliares de cessação são complicados pelo fato de que geralmente não levam em consideração covariáveis importantes que podem afetar o sucesso de cigarros eletrônicos como auxiliares de cessação. Essas covariáveis incluem (1) o e-cigarro produto (por exemplo, tipo de dispositivo, conteúdo e distribuição de nicotina, aromatizantes ou outro conteúdo do e-líquido), (2) padrão de uso atual (por exemplo, frequência de uso, duração de uso) e (3) características do usuário (particularmente de interesse em parar de fumar e histórico anterior de uso de cigarro eletrônico, mas também dados demográficos e tabagismo). Por outro lado, alguns dos estudos de coorte publicados recentemente (por exemplo, desde 2016) e mais representativos nacionalmente estudos transversais incluíram uma variável-chave, a frequência de uso do cigarro eletrônico. Com base neste raciocínio, conforme descrito abaixo, as evidências de estudos de coorte e estudos transversais mais recentes fornece a base para a conclusão sobre a frequência do uso de cigarro eletrônico em relação à probabilidade de parar de fumar <sup>(24)</sup>.

Dentro do corpo atual de evidências, diferentes projetos de estudo têm produzido resultados conflitantes. Os resultados de alguns RCTs, design com o menor risco de viés e maior validade interna, sugere um possível, embora não seja uma associação definitivamente positiva com parar de fumar. Nestes ensaios, os resultados mais fortes foram observados nos ensaios que compararam a eficácia de um cigarro eletrônico contendo nicotina com um cigarro não-nicotínico de cigarro eletrônico placebo. Dois RCTs abordaram esta questão restrita sobre o benefício marginal de ter nicotina em um dispositivo de vaporização. Ambos os ensaios comparam um e-cigarro contendo nicotina com um e-cigarro sem nicotina. Eles acharam consistente resultados que foram estatisticamente significativos em uma das duas meta-análises que reuniu dados dos dois ensaios. Não há resultados opostos de RCTs. O Comitê também considerou o corpo substancial de evidências RCT que demonstram a eficácia de produtos de reposição de nicotina em comparação com produtos de placebo como ajuda para parar de fumar como evidência que forneceu plausibilidade para o papel da nicotina em aumentar a probabilidade de cessação do tabagismo. A combinação de evidências RCT e evidências indiretas de suporte foi julgada pelo comitê para

fornecer evidências moderadas de que os cigarros eletrônicos com nicotina são mais eficazes do que cigarros eletrônicos sem nicotina para parar de fumar <sup>(24)</sup>.

Embora cientificamente valiosa, esta evidência não responde a uma questão que é mais relevante para a saúde pública: como comparar cigarros eletrônicos com ou sem nicotina com ajudas de cessação aprovadas pelo FDA ou com nenhum tratamento específico entre fumantes que estão tentando parar? Apenas um ensaio comparou um cigarro eletrônico a um adesivo de nicotina. Nenhuma diferença estatisticamente significativa nas taxas de abandono foi observada naquele ensaio, e as taxas absolutas de abandono foram baixas em todos os grupos. Sem replicação, este ensaio por si só fornece evidências insuficientes no momento para apoiar uma conclusão sobre a eficácia relativa dos cigarros eletrônicos em relação a outras cessações de ajuda entre fumantes motivados a parar de fumar. Esta é uma questão de importância crítica para a saúde pública que merece prioridade para financiamento federal de agências. Uma outra questão chave para o impacto na saúde pública é se a disponibilidade de e-cigarros induz mais fumantes a tentar parar, porque os fumantes consideram os cigarros eletrônicos uma opção mais atraente do que os aprovados pela FDA de ajudas de cessação <sup>(24)</sup>.

Uma nota importante é que as características do desenho do estudo dos poucos RCTs publicados podem ter minimizado a eficácia potencial de cigarros eletrônicos como auxiliares de cessação. Em primeiro lugar, os participantes em dois dos três ensaios não foram limitados a fumantes que desejam parar de fumar. Um ensaio especificamente de fumantes recrutados que não pretendem parar de fumar. O cigarro eletrônico pode ser mais eficaz para ajudar fumantes motivados para desistir. Segundo os RCTs existentes usaram os primeiros modelos de cigarro eletrônico com baixo teor de nicotina e pouca vida da bateria, que provavelmente produzia uma distribuição insuficiente de nicotina. Cigarros eletrônicos de última geração, que fornecem doses mais altas de nicotina para o usuário, o que pode ser mais eficaz do que os dispositivos de primeira geração, que são aqueles que foram amplamente estudados em ensaios clínicos. Estudos com cigarros eletrônicos mais novos podem produzir efeitos maiores. Terceiro, a quantidade de suporte comportamental (incluindo instruções sobre o uso

adequado do produto) podem afetar a eficácia dos e-cigarros, mas os ensaios existentes têm oferecido baixos níveis de suporte comportamental, que pode ter aumentado as taxas de cessação de cigarros eletrônicos e outros métodos testados <sup>(24)</sup>.

Os RCTs são superiores aos estudos observacionais no que diz respeito a validade, mas um ponto forte dos estudos observacionais é que eles refletem a eficácia dos cigarros eletrônicos à medida que são usados em ambientes reais, em vez de como um dispositivo específico funcionaria sob controle ou ótimas condições. Estudos observacionais refletem como os cigarros eletrônicos são realmente estão sendo usados na população, onde são vendidos produtos de consumo sem instruções específicas para ajudar na cessação. Os resultados dos estudos de coorte produziram resultados mistos, mas as associações em estudos de coorte publicados antes de 2016 geralmente indica que os usuários de cigarros eletrônicos são menos prováveis do que os não usuários de cigarros de tabaco combustível em parar de fumar. As duas revisões sistemáticas que incluíram estudos de coorte publicados entre 2013 e 2015 em cada meta-análise encontrou uma associação negativa entre uso de e-cigarro e cessação, com OR de 0,74 e 0,72, respectivamente. Em um caso, o resultado não foi estatisticamente significativo. Os resultados díspares de dados de RCTs e estudos de coorte publicados antes de 2016 são impressionantes e contribuem para a incerteza sobre o efeito geral dos cigarros eletrônicos na cessação <sup>(24)</sup>.

O comitê julgou os resultados de estudos observacionais mais recentes que sejam biologicamente plausíveis, uma vez que essas descobertas são conceitualmente consistentes com o grande conjunto de evidências de que os fumantes que tentam parar de fumar se beneficiam da reposição adequada de nicotina para reduzir sintomas de abstinência à nicotina. Uso mais frequente de um cigarro eletrônico (ou um cigarro de curta duração de produto licenciado de reposição de nicotina) deve fornecer mais nicotina. Além disso, existem evidências substanciais para associar taxas de cessação mais altas com melhor adesão aos auxiliares de cessação aprovados pela FDA entre fumantes que estão tentando sair. Com base nesta plausibilidade biológica e no corpo forte e consistente de evidências de estudos de alta qualidade publicados mais

recentemente que superam limitações de medição de estudos publicados no passado, o comitê concluiu que havia evidências moderadas de que mais o uso de e-cigarros está associado ao abandono do tabagismo. Estudos observacionais são inerentemente limitados para inferências causais devido ao potencial para viés de seleção e confusão não medida. O comitê deu maior peso para a evidência de RCTs, mas reconheceu as evidências de estudos observacionais na descrição da força de sua conclusão geral sobre a eficácia dos cigarros eletrônicos como auxiliares de cessação. Em combinação com as evidências limitadas de RCTs, este corpo de evidências de estudos observacionais também contribuiu para o julgamento do comitê de que o corpo total de evidências de que os cigarros eletrônicos podem ser uma forma eficaz de parar de fumar ajuda é limitado <sup>(24)</sup>.

Então as conclusões são <sup>(24)</sup>:

- No geral, há evidências limitadas de que os cigarros eletrônicos podem ser uma ajuda eficaz para promover a cessação do tabagismo;
- Há evidências moderadas de ensaios controlados randomizados de que cigarros eletrônicos com nicotina são mais eficazes do que e-cigarros sem nicotina para parar de fumar;
- Não há evidências suficientes de ensaios controlados randomizados sobre a eficácia dos cigarros eletrônicos como auxiliares de cessação comparados sem tratamento ou tratamentos para parar de fumar aprovados pelo FDA;
- Embora a evidência geral de estudos observacionais seja mista, há evidências moderadas de estudos observacionais que o uso mais frequente de cigarros eletrônicos está associado a uma maior probabilidade de cessação.

A maioria dos estudos de sistemas eletrônicos de entrega de nicotina (ENDS) comparam usuários auto selecionados e não usuários. Os poucos estudos randomizados até agora geralmente apoiam um impacto positivo na redução do comportamento de fumar, mas esses estudos se concentram no uso de ENDS orientado. Este estudo apresenta um ensaio naturalístico randomizado de ENDS com resultados prospectivos de absorção e mudanças comportamentais no

tabagismo. Fumantes adultos com histórico mínimo de ENDS foram randomizados em uma proporção de 2: 1 para receber o produto por 3 semanas (n = 46) ou não (n = 22). Mudanças na liberação de nicotina (16 mg vs. 24 mg), no meio do estudo, permitiram uma oportunidade atraente para examinar dois produtos ENDS em comparação com o grupo de controle. Os resultados primários, avaliados por meio de diários durante o período de amostragem e visitas ao laboratório ao longo de 4 meses, incluíram a captação e o uso de ENDS, resultados relacionados à cessação e exposição aos constituintes da fumaça. Todos os participantes do ENDS experimentaram o produto pelo menos uma vez, com 48% de 24 mg e 30% de 16 mg usando seu produto designado para todo o período de amostragem. Dentro do grupo ENDS de 24 mg, 57% fizeram uma compra independente de ENDS, contra 28% de 16 mg e 14% dos participantes de controle (p = 0,01). Fumantes em ambos os grupos ENDS reduziram significativamente o hábito de fumar, enquanto os participantes do grupo controle não (p = 0,03). Comportamentos de cessação (tentativas de parar, abstinência verificada biologicamente) numericamente, mas não estatisticamente, favoreceram os participantes do ENDS. Os resultados sugerem que os fumantes de cigarro estão dispostos a usar o ENDS com tendências de redução do tabagismo e mudanças positivas nos comportamentos relacionados à cessação <sup>(25)</sup>.

Os cigarros eletrônicos (e-cigarros) são o meio preferido para parar de fumar nos Estados Unidos; contudo, há poucas evidências sobre a eficácia a longo prazo entre aqueles que os usam. Os dados da Population Assessment of Tobacco and Health Study (PATH Cohort Study) foram usados para comparar a abstinência de longo prazo entre fumantes americanos pareados que tentaram com e sem o uso de cigarros eletrônicos como um auxílio para parar de fumar. Identificamos uma coorte nacionalmente representativa de 2.535 fumantes adultos nos EUA em 2014-2015 (avaliação inicial), que, em 2015-2016 (avaliação de exposição), relatou uma tentativa de parar de fumar no ano anterior e os auxiliares para parar de fumar usados, e relatou o tabagismo em 2016–2017 (avaliação de resultados; auto relato de abstinência contínua de ≥12 meses). Foram usados métodos de pontuação de propensão para combinar cada usuário de cigarro eletrônico com não usuários semelhantes. Entre os fumantes

americanos que usaram cigarros eletrônicos para ajudar a parar de fumar, 12,9% (intervalo de confiança de 95% (IC): 9,1%, 16,7%) obtiveram sucesso na abstinência a longo prazo. No entanto, não houve diferença em comparação com não usuários de cigarros eletrônicos (diferença de abstinência de cigarro: 2%; IC de 95%: -3%, 7%). Além disso, menos usuários de cigarros eletrônicos se abstiveram de produtos de nicotina a longo prazo (nicotina diferença de abstinência: -4%; IC de 95%: -7%, -1%); aproximadamente dois terços dos usuários de cigarros eletrônicos que tiveram sucesso em parar de fumar continuou a usar cigarros eletrônicos. Esses resultados sugerem que os cigarros eletrônicos podem não ser uma intervenção eficaz ajuda para cessação em fumantes adultos e, em vez disso, pode contribuir para a continuação da dependência da nicotina <sup>(26)</sup>

A prevalência do tabagismo permanece alta em alguns grupos vulneráveis, incluindo aqueles que fazem uso indevido de substâncias, têm uma doença mental, não têm teto ou estão envolvidos com o sistema de justiça criminal. O uso de cigarros eletrônicos está aumentando e pode apoiar a redução / redução do tabagismo. Revisão sistemática de dados quantitativos e qualitativos sobre a eficácia dos cigarros eletrônicos na cessação / redução do tabagismo entre grupos vulneráveis. Síntese narrativa de dados quantitativos e síntese temática de dados qualitativos. Resultados: 2.628 registros e 46 textos completos foram selecionados; 9 estudos foram identificados para inclusão. Devido à baixa qualidade das evidências, é incerto se os cigarros eletrônicos são eficazes para parar de fumar em populações vulneráveis. Um estudo de qualidade moderada sugeriu que os cigarros eletrônicos eram tão eficazes quanto a terapia de reposição de nicotina. Quatro estudos sugeriram redução significativa do tabagismo, no entanto, três não foram controlados e tiveram tamanhos de amostra abaixo de 30. Um estudo de coorte prospectivo não encontrou diferenças entre usuários e não usuários de cigarros eletrônicos. Nenhum evento adverso significativo e efeitos colaterais mínimos foram identificados. A síntese temática qualitativa revelou barreiras e facilitadores associados a cada componente do modelo COM-B (capacidade, oportunidade, motivação, comportamento), incluindo barreiras práticas; percepções de eficácia para cessação / redução; características de design que contribuem para a motivação

automática e reflexiva; proibição de fumar facilitando oportunidades práticas; e a conexão social aumentando as oportunidades sociais. Mais pesquisas são necessárias para identificar os tipos de dispositivos mais apropriados para praticidade e segurança, nível de suporte necessário em intervenções de cigarro eletrônico e para comparar cigarros eletrônicos com as melhores práticas atuais de suporte para parar de fumar entre grupos vulneráveis <sup>(27)</sup>.

Nos últimos anos, um grande número de fumantes no Reino Unido parou de fumar com a ajuda de e-cigarros. Até agora, o UK Stop Smoking Services (SSSs) está relutante em incluir e-cigarros entre suas opções de tratamento porque os dados sobre sua eficácia em comparação com os licenciados medicamentos estão faltando. O objetivo deste ensaio clínico foi comparar a eficácia de cigarros eletrônicos recarregáveis e a reposição de nicotina terapia (NRT), quando acompanhados por suporte comportamental semanal. Um ensaio clínico randomizado comparando cigarros eletrônicos e NRT, realizado em três sites que fornecem SSSs locais. Os participantes eram 886 fumantes que buscavam ajuda para parar de fumar, com idade  $\geq 18$  anos, não grávidas ou amamentando, sem forte preferência em usar ou não usar NRT ou e-cigarros, e atualmente não usando NRT ou e-cigarros. O braço NRT (n = 446) recebeu NRT de sua escolha (única ou combinação), fornecida para até a 12 semanas. O braço do cigarro eletrônico (n = 438) recebeu um pacote inicial de cigarros eletrônicos e foi incentivado a comprar líquidos e cigarros eletrônicos adicionais de sua escolha. Ambos os braços receberam o mesmo padrão comportamental de apoio e suporte. Os participantes compareceram a sessões semanais em seu SSS e forneceram dados sobre os resultados em 4 semanas. Eles eram depois, seguidos por telefone aos 6 e 12 meses. Participantes relatando abstinência ou pelo menos 50% de redução no consumo de cigarro aos 12 meses foram convidados a comparecer para a validação do monóxido de carbono (CO). Os desfechos primários foram taxas de abstinência sustentadas e validadas pelo CO em 52 semanas. Os participantes que perderam o acompanhamento ou não forneceram validação bioquímica foram incluídos como não abstêmios. Os resultados incluíram abstinência em outros momentos, redução na ingestão de fumo, adesão ao tratamento e avaliações, reações adversas eliciadas e alterações na saúde respiratória auto relatada. Uma análise de custo-eficácia de

a intervenção também foi realizada. A taxa de abandono de 1 ano foi de 9,9% no braço NRT e 18,0% no braço do cigarro eletrônico (razão de risco 1,83, IC 95% 1,30 a 2,58;  $p < 0,001$ ). O braço do cigarro eletrônico teve validação significativamente maior de taxas de desistência em todos os momentos. Os participantes no braço do cigarro eletrônico mostraram aderência significativamente melhor e experimentaram menos urgências de fumar durante as primeiras 4 semanas de sua tentativa de parar do que aqueles no braço NRT, e deu a seus produtos alocados classificações mais favoráveis. Eles também eram mais propensos a permanecer usando seu produto alocado em 1 ano (39,5% vs. 4,3%,  $p < 0,001$ ). Participantes atribuídos aos e-cigarros relataram significativamente menos tosse e catarro em 1 ano do que aqueles atribuídos à NRT (controlar o status de fumante). Uma análise econômica detalhada confirmou que, porque os cigarros eletrônicos incorrem custos de NHS mais baixos do que NRT e geram uma taxa mais alta de abandono, o uso de cigarro eletrônico é mais econômico. Os resultados podem não ser generalizáveis para outros tipos de fumantes ou configurações, ou para “pods” em cigarros eletrônicos. No contexto do tratamento multissessão para fumantes que procuram ajuda, os cigarros eletrônicos foram significativamente mais eficazes do que a NRT <sup>(28)</sup>.

Este estudo sistematicamente faz uma revisão da literatura sobre a eficácia dos cigarros eletrônicos como auxiliares de cessação. Pesquisas na literatura identificaram 2855 referências. Depois de remover duplicatas e triagem para elegibilidade, 62 referências relevantes foram revisadas e avaliadas. A qualidade da evidência em apoio à eficácia dos cigarros eletrônicos em ajudar os fumantes a parar de fumar foi avaliada como muito baixa a baixa, e a evidência sobre a redução do tabagismo foi avaliada como muito baixa a moderado. A maioria dos estudos incluídos descobriu que os cigarros eletrônicos, especialmente de segunda geração pode aliviar os sintomas de abstinência de fumar e desejos em configurações de laboratório. Embora a maioria dos estudos demonstre uma relação positiva entre e-cigarro uso e cessação do tabagismo, as evidências permanecem inconclusivas devido à baixa qualidade dos estudos publicadas até o momento <sup>(29)</sup>.



A terapia combinada de reposição de nicotina mostra benefícios adicionais na cessação. O objetivo era descobrir a eficácia da combinação de adesivos de nicotina com um cigarro eletrônico (com e sem nicotina) ao fumar por seis meses na abstinência. Fizeram um ensaio pragmático de três braços, de grupos paralelos na Nova Zelândia em fumantes adultos que fumavam e-cigarro e motivados a parar de fumar. Os participantes foram designados aleatoriamente (1: 4: 4), com o uso de randomização em blocos estratificados, para receber 14 semanas (2 semanas antes da data acordada para parar) de 21 mg, adesivos de nicotina de 24h, adesivos mais nicotina de 18 mg/l de E-cigarro, ou patches mais um E-cigarro sem nicotina. Aconselhamos os participantes a usar um adesivo diariamente, com cigarro eletrônico usado como e quando necessário ou desejado. Os participantes e pesquisadores foram mascarados para o conteúdo de nicotina E-líquido. Foi oferecida 6 semanas de suporte comportamental por telefone. O resultado primário foi o monóxido de carbono exalado (CO) – verificando a abstinência tabágica contínua 6 meses após a data acordada para parar. Entre 17 de março de 2016 e 30 de novembro de 2017, 1.124 pessoas foram atribuídas a adesivos de nicotina (grupo de adesivos apenas, n = 125), adesivos mais um cigarro eletrônico de nicotina (adesivos mais grupo de cigarro eletrônico de nicotina, n = 500) ou adesivos mais um cigarro eletrônico E-cigarro sem nicotina (adesivos mais grupo de e-cigarro sem nicotina, n = 499). (50%) de 125 participantes no grupo somente de patches retirou ou perdeu o acompanhamento em 6 meses, em comparação com 161 (32%) de 500 nos adesivos mais o cigarro eletrônico de nicotina, e 162 (33%) de 499 no grupo dos adesivos mais cigarros eletrônicos sem nicotina. Em (7%) participantes nos patches plus o grupo do cigarro eletrônico de nicotina teve abstinência contínua de CO verificada em 6 meses em comparação com 20 (4%) nos adesivos mais grupo de cigarro eletrônico sem nicotina (diferença de risco [RD] 2 · 99 [IC 95% 0 · 17–5 · 81]), e três (2%) pessoas nos adesivos apenas (RD 4 · 60 [1 · 11–8 · 09]). 18 eventos adversos graves ocorreram em 16 pessoas nos adesivos mais cigarro eletrônico de nicotina comparado com 27 eventos em 22 pessoas no grupo dos adesivos mais cigarros eletrônicos sem nicotina e quatro eventos em três pessoas no grupo apenas de patches. No grupo dos adesivos mais nicotina e-cigarro, dois efeitos adversos graves com risco de morte foram relatados (dois ataques cardíacos separados em um participante).

Nos adesivos mais cigarro eletrônico sem nicotina ocorreu uma morte (overdose acidental de medicamento) e um evento adverso grave com risco de vida (ataque cardíaco). Nenhuma diferença significativa entre os grupos foi observada para eventos adversos graves e nenhum foi relacionado ao tratamento. A combinação de produtos de nicotina com danos reduzidos, como adesivos de nicotina com um cigarro eletrônico de nicotina, pode levar a uma melhora modesta na cessação do tabagismo, além do obtido com o uso de adesivos mais e-cigarro livre de nicotina (ou patches sozinhos), sem indicação de qualquer dano grave a curto prazo <sup>(30)</sup>.

## Questão 2

---

**Existe alguma alteração no padrão de uso da nicotina, ou seja, o fumante deixa de usar somente produtos de tabaco tradicionais, mas continua consumindo nicotina com alguma outra forma de administração? As evidências demonstram alguma redução ou aumento no consumo de nicotina ou apenas a alteração da forma de administração dessa substância?**

As pesquisas foram conduzidas pela DOXA, a filial italiana da Worldwide Independent Network / Gallup International Association, em colaboração com o Instituto Nacional Italiano de Saúde e o Instituto Mario Negri de Pesquisa Farmacológica. A cada ano, a pesquisa é baseada em cerca de 3.000 sujeitos, representativos da população geral italiana de 15 anos ou mais (52,4 milhões de habitantes em 2018), em termos de sexo, idade, área de residência e características socioeconômicas. Para a presente análise, a amostra foi composta por 15.406 indivíduos com 15 anos ou mais (7.393 homens e 8.013 mulheres), inscritos na pesquisa realizada em 2014–2018 <sup>(31)</sup>.

A distribuição de 15.406 italianos com 15 anos ou mais de acordo com o uso de cigarros eletrônicos é mostrada a seguir. Apenas 1,1% dos adultos italianos (IC 95%: 1,0% a 1,3%) relataram o uso regular de cigarros eletrônicos, 1,1 % (IC 95%: 0,9% a 1,2%) uso ocasional e 3,5% (IC 95%: 3,2% a 3,8%) uso anterior. Entre os usuários regulares e ocasionais, 62% eram usuários duplos (ou seja,

fumantes atuais e usuários de cigarros eletrônicos): 81% em 2014–2015, 53% em 2016–2017 e 66% em 2018 <sup>(31)</sup>.

“Nunca” (ou seja, ocasional, regular ou passado) os usuários de cigarros eletrônicos eram 5,7% com menos mulheres (4,4%) do que homens (7,1%; multivariada OR: 0,80; IC 95%: 0,68 a 0,91), inversamente relacionada à idade (p para tendência <0,001) e diretamente relacionada à educação (p para tendência de 0,021). Em comparação com “nunca” fumantes (1,4%), o uso de cigarro eletrônico foi mais frequente entre os fumantes atuais (17,8%; OR multivariada: 14,3; IC 95%: 11,8 a 17,3) e ex-fumantes (6,8%; OR: 5,80; IC de 95%: 4,51 a 7,45). A prevalência de uso de cigarros eletrônicos aumentou de 4,7% em 2014-2015 para 6,9% em 2016-2017 (OR: 1,52; IC de 95%: 1,29 a 1,78) e foi de 5,2% em 2018 (OR: 1,01; 95% CI: 0,82 a 1,23) <sup>(31)</sup>.

Menos mulheres do que homens eram usuários regulares de cigarros eletrônicos (OR: 0,66; IC 95%: 0,49 a 0,91) e a taxa diminuiu com o aumento da idade (p para tendência de 0,008). Nenhum padrão específico foi encontrado para o nível de educação (p para tendência de 0,121). Em comparação com nunca fumantes, usuários regulares de cigarro eletrônico foram mais frequentes entre os fumantes atuais (OR: 4,87; IC 95%: 3,33 a 7,12) e ex-fumantes (OR: 7,23; IC 95%: 4,75 a 11,00). Em comparação com 2014–2015 (0,4%), os italianos foram usuários regulares de cigarro eletrônico com mais frequência em 2016–2017 (1,8%; OR: 4,70; IC de 95%: 3,01 a 7,33) e em 2018 (1,3%; OR: 3,10; IC 95%: 1,87 a 5,15; p de tendência <0,001) <sup>(31)</sup>.

Entre os 522 usuários já existentes (incluindo 182 usuários regulares), 13,2% (IC 95%: 10,3% a 16,1%; n = 69) relataram ter parado de fumar, mudando, portanto, o tabagismo de atual para ex-fumante; 64,6% (IC 95%: 60,5% a 68,7%; n = 337) não mudaram substancialmente seu comportamento de fumar (incluindo 139 que reduziram o número de cigarros fumados por dia); e 22,2% (IC 95%: 18,7% a 25,8%; n = 116) relataram que começaram a fumar ou recaíram como consequência do uso do cigarro eletrônico, alterando, portanto, seu status de fumante de não fumante (ou seja, nunca ou ex fumantes) ao fumante atual (tabela 2). As proporções correspondentes entre usuários regulares foram 24,7%

(IC 95%: 18,5% a 31,0%; n = 45) que pararam de fumar, 47,3% (IC 95%: 40,0% a 54,5%; n = 86) que não mudaram substancialmente comportamento tabágico e 28,0% (IC 95%: 21,5% a 34,5%; n = 51) que começaram a fumar ou recaíram. A análise de sensibilidade usando dados de 2017 e 2018 mostrou que as taxas de usuários de cigarros eletrônicos (re) iniciando o tabagismo foram semelhantes entre os usuários atuais (22,0%) e anteriores (21,4%), enquanto aqueles que pararam de fumar foram mais frequentes entre os usuários regulares / ocasionais de cigarros (20,0%) do que usuários anteriores (8,9%, apenas) <sup>(31)</sup>.

Entre os indivíduos mais jovens (com menos de 35 anos), 7,1% já foram usuários de cigarros eletrônicos. Destes, 5,5% relataram ter parado de fumar e 16,4% (re) iniciado o tabagismo em decorrência da experiência com o cigarro eletrônico. Entre os 86 usuários atuais que relataram em 2017 e 2018 que faziam uso de cigarros eletrônicos contendo nicotina, 24 (27,9%) começaram / reiniciaram o tabagismo e 14 (16,3%) pararam de fumar <sup>(31)</sup>.

O PATH é uma pesquisa de coorte longitudinal baseada na população dos Estados Unidos adultos. Os participantes foram submetidos a áudio-computador auto entrevistas sobre o uso do tabaco. A maior parte da amostra era de adultos americanos de meia-idade, com cerca de 50% mulheres e uma prevalência significativa de minorias. Cerca de metade da amostra tinha ensino médio ou menos escolaridade. Nenhum dos dados demográficos características diferiam entre aqueles que tentaram parar vs. reduzir cigarros eletrônicos (CE) vs. cigarros de tabaco (TC). O tamanho da amostra para usuários de CE que pararam / EC reduzidos eram pequenos (25 usuários somente de EC e 60 usuários duplos = total de 85), mas era grande para usuários TC que apenas interromperam TC (2528 usuários somente TC e 355 usuários duplos). Uma minoria de usuários adultos de CE que interromperam o CE relatou pelo menos um sintoma de abstinência (40% entre usuários exclusivos de CE e 30% entre usuários duplos) e alguns atenderam à definição do DSM-5 de retirada de 4+ sintomas (25% e 12%). A retirada do CE foi de 33% (- 45% menor do que a retirada de TC entre os usuários exclusivos de CE) e 37% (-73% menor entre usuários duplos). Essa tendência também foi observada entre usuários duplos que interromperam os CE e os TC no ano passado: 33% (- 47% menor).

Usuários duplos que interromperam os CE e continuaram os TC relataram de forma não significativa menos abstinência do que os usuários somente de CE que interromperam os CE, sugerindo que o uso contínuo de TC diminuiu a retirada de CE. Em contraste, os usuários duplos que interromperam os TC e os CE continuados relataram mais retiradas do que usuários exclusivos de TC do que os que interromperam TC, o que é contra intuitivo. Raiva, ansiedade e comer mais eram os sintomas mais comuns e, pelo menos, depressão e insônia eram comuns. Essa hierarquia parecia ser semelhante para abstinência de CE e CT. Quando examinamos separadamente os resultados entre aqueles que tiveram sucesso e desistiram, aqueles que tentaram desistir e falharam, e aqueles que apenas reduziram, a retirada de CE foi significativamente menor do que a retirada de TC em seis das nove comparações e mostrou uma tendência não significativa semelhante em duas outras comparações. A única exceção foi que a retirada de CE em usuários apenas de CE que pararam não foi significativamente maior do que em usuários de somente TC que pararam. Isso pode ser devido à própria amostra pequena de usuários de CE que pararam de fumar com sucesso. Para examinar a significância (ou seja, validade preditiva) da retirada do CE, testou-se se o número de sintomas de abstinência de CE foi associado a desistência bem-sucedida. Em dois dos três grupos de CE, desistentes de EC e TC sem sucesso pareciam ter um maior número de sintomas de abstinência de CE do que desistentes bem-sucedidos <sup>(32)</sup>.

As conclusões: cerca de 25% dos usuários de cigarros eletrônicos tiveram sintomas de abstinência quando pararam de fumar; parar o uso de cigarros eletrônicos produziu menos abstinência do que parar de fumar cigarros; alguns usuários de cigarros eletrônicos continuam fisicamente dependentes da nicotina<sup>(32)</sup>.

### Questão 3

---

**O consumo de nicotina por meio destes dispositivos causa ou mantém a dependência à esta substância? Na hipótese de causar ou manter a dependência, existe algum protocolo de tratamento para este tipo de dependência a nicotina?**

Entre 4.100 alunos elegíveis matriculados na nona série no semestre do outono de 2013, 3.396 alunos matriculados na coorte e 3.168 alunos concluíram a pesquisa de base da 12ª série de outono em 2016. Desses alunos, 460 relataram uso de cigarros eletrônicos no ano anterior com ou sem nicotina e tinha dados de base sobre as principais medidas. Dezesesseis alunos não tinham dados de acompanhamento e foram excluídos da amostra analítica. A amostra final incluiu 444 jovens (idade média [DP], 17,48 [0,39] anos; 217 [48,9%] do sexo feminino). Não houve diferenças significativas na idade média ou nos níveis de educação dos pais em toda a amostra analítica em comparação com aqueles que perderam o acompanhamento ou que não estavam nas aulas e receberam a pesquisa abreviada <sup>(33)</sup>.

Entre 444 jovens que relataram uso de cigarro eletrônico no último ano, a idade média (DP) de início da vaporização foi de 15,31 (1,58) anos. Dos usuários do ano anterior, 276 jovens (62,2%) usaram cigarros eletrônicos com nicotina, 233 jovens (52,5%) vaporizaram no mês anterior e 146 jovens (32,9%) relataram uso duplo de cigarros eletrônicos e combustível no ano anterior cigarros. A maioria (287 jovens [65,2%]) também havia usado outros produtos do tabaco (por exemplo, narguilé, charutos) ou outras substâncias, incluindo cannabis (340 jovens [77,8%]) ou álcool (402 jovens [91,8%]) <sup>(33)</sup>.

As comparações das covariáveis do estudo por estado de sintoma de dependência de cigarro eletrônico mostraram que os jovens que tinham 1 ou mais sintomas de dependência de cigarro eletrônico, em comparação com aqueles que não tinham nenhum; vaporizaram nicotina com maior frequência (média [SD] dias de vaporização nos últimos 30 dias, 6,10 [10,85] vs. 1,17 [4,35];  $P < 0,001$ ) e intensidade (média [SD] sessões por dia de vaporização, 5,25 [7,42] vs 1,05 [3,60];  $P < 0,001$ ); foram mais propensos a relatar o uso de outro produtos de tabaco (43 jovens [84,3%] vs. 244 jovens [62,7%];  $P = 0,002$ ); fumam mais cigarros combustíveis por dia (média [DP] cigarros por dia, 1,29 [3,81] vs 0,39 [1,85];  $P = 0,005$ ); cannabis “vape” (32 jovens [62,7%] vs. 180 jovens [46,4%];  $P = 0,04$ ); e níveis de sintomas médios (DP) mais elevados de transtorno depressivo maior (11,92 [8,03] vs. 7,65 [6,97] ;  $P < 0,001$ ), mania (7,04 [3,61] vs

5,23 [3,64];  $P = 0,001$ ), transtorno de ansiedade generalizada (8,20 [4,60] vs 6,74 [4,70];  $P = 0,04$ ), transtorno do pânico (5,63 [6,28] vs. 4,05 [5,14];  $P = 0,04$ ) e problemas de conduta (18,34 [9,85] vs. 15,60 [6,34];  $P = 0,008$ )<sup>(33)</sup>.

Comparações descritivas por status de uso de nicotina descobriram que os participantes que usaram cigarros eletrônicos com nicotina no ano passado, em comparação com aqueles que usaram cigarros eletrônicos sem nicotina, eram mais propensos a relatar qualquer uso de cigarro eletrônico nos últimos 6 meses (140 jovens [50,7%] vs 44 jovens [26,2%];  $P < 0,001$ ) e relatou maior número médio (SD) de dias de vaporização de nicotina no mês anterior (4,01 [8,34] vs 0,38 [1,92];  $P < 0,001$ ), sessões de vaporização de nicotina (2,59 [5,66] vs 0,20 [0,91];  $P < 0,001$ ) e inalações por sessão de nicotina (1,84 [3,97] vs 0,38 [1,30];  $P < 0,001$ )<sup>(33)</sup>.

Entre todos os usuários de cigarros eletrônicos no ano anterior com ou sem nicotina, 52 jovens (11,7%) relataram pelo menos 1 sintoma de dependência de cigarro eletrônico no início do estudo; enquanto 34 jovens (7,7%) relataram pelo menos 2 sintomas de dependência do cigarro eletrônico, e 22 jovens (5,0%) relataram pelo menos 3 sintomas de dependência do cigarro eletrônico. Em todos os usuários de cigarros eletrônicos no ano anterior, os sintomas mais comumente relatados foram sentir forte necessidade de usar (38 jovens [8,9%]), sentir necessidade de usar (25 jovens [5,8%]) e sentir-se viciado em e- cigarros (18 jovens [4,2%]). Os sintomas menos comuns foram dificuldade de concentração ao se abster (7 jovens [1,6%]), nervosismo, inquietação ou ansiedade ao se abster (8 jovens [1,9%]), uso porque é difícil parar (11 jovens [2,5%]) e irritabilidade ao se abster (11 jovens [2,6%])<sup>(33)</sup>.

Entre os 146 usuários duais de cigarros eletrônicos e combustíveis no ano anterior, os jovens tinham quase 2 vezes mais probabilidade de relatar pelo menos 1 sintoma de dependência de cigarro combustível do que o sintoma de dependência de cigarro eletrônico (43 jovens [29,7%] vs 24 jovens [16,4%];  $P < 0,001$ ) e eram mais propensos a ter 2 ou mais (40 jovens [27,6%] vs 19 jovens [13,0%];  $P < 0,001$ ) ou 3 ou mais (28 jovens [19,3%] vs 14 jovens [9,6%];  $P = 0,003$ ) sintomas de dependência para cigarro combustível do que para

dependência de cigarro eletrônico. Dentro de cada produto do tabaco, os sintomas mais comuns (desejo) e menos comuns (problemas de concentração durante a abstinência) foram semelhantes para a dependência de combustível e cigarro eletrônico, de modo que as formas do perfil de prevalência de sintomas cruzados foram semelhantes para os 2 produtos. Entre os produtos, a prevalência de sintomas de dependência foi maior para cigarros combustíveis do que para e-cigarros <sup>(33)</sup>.

A prevalência de sintomas de dependência de cigarro eletrônico foi maior em usuários duais de combustível e cigarros eletrônicos no ano anterior, em comparação com usuários somente de cigarro eletrônico (24 jovens [16,4%] vs 28 jovens [9,4%];  $P = 0,04$ ); usuários de e-cigarros com nicotina em comparação com aqueles que usaram e-cigarros sem nicotina (42 jovens [15,2%] vs. 10 jovens [6,0%];  $P = 0,004$ ); e jovens que usaram e-cigarros no passado mês em comparação com aqueles que não o fizeram (41 jovens [17,6%] vs 11 jovens [5,2%];  $P < 0,001$ ) <sup>(33)</sup>.

A prevalência de relatos 2 ou mais ou 3 ou mais sintomas de dependência de cigarro eletrônico foi da mesma forma significativamente maior nesses subgrupos: jovens com uso de cigarro combustível no ano anterior, em comparação com jovens sem uso de cigarro combustível no ano anterior, eram mais propensos a relatar 2 ou mais sintomas (19 jovens [13,0%] vs 15 jovens [5,0%];  $P = 0,004$ ) ou 3 ou mais sintomas (14 jovens [9,6%] vs 8 jovens [2,7%];  $P = 0,004$ ); jovens com uso de vaporização nos últimos 30 dias, em comparação com jovens sem uso de vaporização nos últimos 30 dias, eram mais propensos a relatar 2 ou mais sintomas (28 jovens [12,0%] vs. 6 jovens [2,8%];  $P < 0,001$ ); e jovens que usaram cigarros eletrônicos com nicotina, comparados com aqueles que usam cigarros eletrônicos sem nicotina, foram mais propensos a relatar 2 ou mais sintomas (31 jovens [11,2%] vs. 3 jovens [1,8%];  $P < 0,001$ ) ou 3 ou mais sintomas (20 jovens [7,2%] vs. 2 jovens [1,2%];  $P = 0,003$ ) <sup>(33)</sup>.

Entre 146 usuários duplos de cigarros e e-cigarros no ano anterior, 145 jovens tinham dados de início de uso de produtos de tabaco da idade. Entre esses 145 usuários duplos, 77 jovens (53,1%) relataram o início do uso do cigarro eletrônico



mais cedo do que o início do uso do cigarro; 32 jovens (22,1%) relataram a mesma idade de início para ambos os produtos, e 36 jovens (24,8%) relataram o início do uso de cigarros combustíveis mais cedo do que o início do uso de cigarros eletrônicos. Nenhuma associação foi encontrada da sequência de início do uso de combustível e cigarro eletrônico com o estado de sintomas de dependência de cigarro eletrônico <sup>(33)</sup>.

O relato de 1 ou mais sintomas de dependência de cigarro eletrônico no início do estudo foi associado a maiores chances de qualquer vaporização durante 6 meses de acompanhamento (odds ratio, 2,56 [IC 95%, 1,34-5,01]; P = 0,005) e mais frequente e intensa vaporização de nicotina no mês anterior, incluindo mais dias de vaporização de nicotina (razão da taxa [RR], 2,50 [IC 95%, 1,76-3,57]; P <0,001), sessões por dia de vaporização (RR, 2,73 [IC 95%, 1,84 -4,06]; P <0,001) e baforadas por sessão (RR, 1,73 [IC de 95%, 1,14-2,62]; P = 0,01) 6 meses depois <sup>(33)</sup>.

As associações com resultados adicionais de saúde comportamental foram testadas para fins exploratórios, e as análises descobriram que a dependência do cigarro eletrônico estava significativamente associada a aumentos no nível de sintomas de transtorno de déficit de atenção com hiperatividade (TDAH) em 6 meses de acompanhamento ( $\beta = 0,32$  [IC 95%, 0,07-0,57]; P = 0,01); esta associação foi amplificada pelo número de outras substâncias utilizadas ( $\beta$  por substância adicional = 0,22 [IC 95%, 0,03-0,41]; P = 0,02). Além disso, relatar 1 ou mais sintomas de dependência de cigarro eletrônico no início do estudo foi associado ao tabagismo de combustível mais pesado no acompanhamento, incluindo mais dias de tabagismo (RR ajustado, 2,33 [IC 95%, 1,56-3,52]; P <0,001) e mais cigarros fumados por dia (RR ajustado, 3,03 [IC 95%, 1,82-5,04]; P <0,001) <sup>(33)</sup>.

Há evidências substanciais de que o uso de cigarro eletrônico resulta em sintomas de dependência de cigarros eletrônicos. Existem várias descobertas de apoio de boa qualidade em estudos observacionais com muito pouca ou nenhuma descoberta contrária confiável que (1) os sintomas de dependência são de prevalência apreciável ou gravidade ou superior em estudos

epidemiológicos de usuários; e (2) maior frequência ou cronicidade de uso está associada a maior probabilidade ou gravidade dos sintomas de dependência. Estes são suportados por estudos de responsabilidade de abuso bem elaborados que o uso de e-cigarro aumenta a responsabilidade por abuso, com estudos menos confiáveis também fornecendo evidências de suporte. Uma conclusão firme pode ser feita, mas limitações menores, incluindo chance, viés e fatores de confusão, não podem ser descartadas com razoável confiança <sup>(24)</sup>.

Há evidências moderadas de que o risco e a gravidade da dependência são menores para e-cigarros do que cigarros de tabaco combustível. Existem várias descobertas de suporte de qualidade razoável de estudos com muito poucos ou nenhum achado oponente confiável. Uma conclusão geral pode ser feita, mas limitações, incluindo chance, viés, e fatores de confusão, não podem ser descartados com confiança <sup>(24)</sup>.

Há evidências moderadas de que a variabilidade nas características do produto no cigarro eletrônico (concentração de nicotina, sabor, dispositivo tipo e marca) é um importante determinante de risco e gravidade de dependência de e-cigarro. Algumas descobertas apoiam que a concentração de nicotina, aromatizante, geração de dispositivo e marca estão associadas aos resultados indicativos do nível de risco de dependência, com muito poucos ou nenhuma conclusões opostas credíveis. Uma conclusão geral pode ser feita, mas limitações, incluindo acaso, viés e fatores de confusão, não podem ser descartadas com razoável confiança <sup>(24)</sup>.

#### **Questão 4**

---

**Qual seria o público alvo dos DEF? Tais produtos se destinam somente às pessoas que desejam parar de fumar? Existem maneiras de garantir que esses dispositivos sejam utilizados apenas pelo público pretendido?**

#### **Implicações para crianças e jovens <sup>(34)</sup>**

O relatório do NASEM encontrou evidências substanciais de que o uso de cigarros eletrônicos resulta em jovens que começam a fumar cigarros

convencionais (o efeito porta de entrada). Os relatórios do CSIRO, NHMRC e European Respiratory Society Task Force concordaram. O Fórum das Sociedades Respiratórias Internacionais recomenda que, para proteger os jovens, os cigarros eletrônicos devem ser considerados produtos do tabaco e regulamentados como tal. O poder viciante da nicotina, principalmente no cérebro do adolescente em desenvolvimento, e seus efeitos adversos não devem ser subestimados. O Fórum afirmou que os aromas estimulam ainda mais o uso pelos jovens <sup>(34)</sup>.

O Surgeon General dos Estados Unidos concluiu que o uso de cigarros eletrônicos entre jovens e adultos jovens é uma preocupação de saúde pública. Em 2014, o uso de cigarros eletrônicos por jovens adultos de 18 a 24 anos nos Estados Unidos excedeu o de adultos com 25 anos ou mais. O Surgeon General concluiu que o uso de cigarro eletrônico está fortemente associado ao uso de outros produtos de tabaco entre jovens e adultos jovens, incluindo produtos de tabaco combustíveis <sup>(34)</sup>.

Cento e noventa e quatro artigos sobre as implicações dos cigarros eletrônicos para crianças e jovens publicados desde o relatório do NASEM eram consistentes com os resultados do NASEM. Muitos forneceram dados de suporte adicionais. Sete relatórios desafiaram a abordagem preventiva recomendada pela análise NASEM <sup>(34)</sup>.

Em 2015, a American Academy of Pediatrics (AAP) publicou uma declaração sobre a política de prática clínica para proteger as crianças do tabaco, nicotina e fumaça do tabaco. A AAP recomenda que os pediatras aconselhem os pais e cuidadores que usam tabaco sobre a importância e estratégias para interromper o uso de produtos do tabaco, forneça encaminhamento para recursos adicionais de tratamento da dependência do tabaco e considere recomendar ou prescrever medicamentos para o tratamento da dependência do tabaco para pais e cuidadores que fumam (Força de recomendação: Forte). Além disso, foi recomendado que os pediatras fornecessem aconselhamento breve a todas as crianças e adolescentes para prevenir o início do uso do tabaco e que todos os adolescentes fossem rastreados para o uso de tabaco e nicotina (Força da

recomendação: Forte). Para adolescentes que desejam parar de fumar, foi recomendado que o tratamento para dependência do tabaco e / ou encaminhamento seja oferecido (Força de recomendação: Forte), e que a farmacoterapia da dependência do tabaco pode ser considerada para adolescentes dependentes de tabaco moderados a grave (Força de recomendação: Opcional). E-Cigarros não foram recomendados como um tratamento para a dependência do tabaco (força de recomendação: forte) <sup>(35)</sup>.

Uma declaração de política separada da AAP também foi publicada sobre o uso de cigarros eletrônicos. A declaração de política incluía recomendações de que os pediatras examinassem crianças e adolescentes, pais e cuidadores quanto ao uso de cigarros eletrônicos e fornecessem aconselhamento preventivo para crianças e adolescentes. Além disso, a AAP recomendou que pais, cuidadores e adolescentes que usam cigarro eletrônico devem ser oferecidos ou encaminhados para aconselhamento sobre a cessação do tabagismo e farmacoterapias de dependência do tabaco aprovadas pela FDA apropriadas ao seu nível de dependência e prontidão para mudar e, novamente, aquele cigarro eletrônico não foi recomendado como tratamento para a dependência do tabaco<sup>(35)</sup>.

Em um documento de posicionamento de 2014, a Academia Americana de Médicos de Família incentivou a triagem de crianças e adolescentes quanto ao uso de tabaco e nicotina. Para todos os pacientes, os médicos de família são incentivados a usar os cinco As: Pergunte, Avalie, Aconselhe, Ajude e Organize. As intervenções recomendadas incluíram encaminhamento; fornecimento de materiais de autoajuda; fornecimento de aconselhamento breve, intermediário ou intensivo (entrevista motivacional); farmacoterapia; NRT; visitas em grupo; ou combinações de intervenções <sup>(35)</sup>.

Jovens adultos têm altas taxas de uso de cigarros e e-cigarros combustíveis e baixa utilização de estratégias de cessação do tabagismo baseadas em evidências em comparação com adultos mais velhos. É desconhecido se jovens adultos que tentam parar de fumar sem assistência, com estratégias baseadas em evidências, ou com cigarros eletrônicos, são igualmente eficazes em

comparação com adultos mais velhos. Esta análise usou uma amostra de base populacional da Avaliação Populacional do estudo de Tabaco e Saúde de jovens adultos (de 18 a 24 anos, n = 745) e adultos mais velhos (de 25 a 64 anos, n = 2.057) fumantes de cigarro estabelecidos na onda 1 (2013–2014) que relataram ter desistido da tentativa na onda 2 (2014–2015). As estratégias de cessação foram: terapia comportamental, farmacoterapia, substituição de produto, +2 estratégias e sem assistência. Associação estimada de regressão logística entre estratégia de cessação e status de cessação de curto prazo na onda 2 (desistir, não desistir); regressão logística previu padrões de cessação de longo prazo nas ondas 2 e 3 (parada sustentada, saída temporária, sair atrasado, não sair). Nenhuma estratégia de cessação (ref.: não assistida) previu significativamente a cessação a curto prazo. Nenhuma estratégia de cessação (ref.: não assistida) previu significativamente padrões de cessação de longo prazo para jovens adultos. A substituição por e-cigarros previu a interrupção de curto prazo para fumantes diários mais velhos de  $\geq 5$  cigarros / dia (odds ratio ajustada [AOR]: 1,70; IC 95%: 1,08, 2,67), mas não previu padrões de cessação de longo prazo. Apesar das diferenças no uso de estratégia de cessação entre adultos jovens e idosos fumantes, a eficácia da estratégia não diferiu amplamente por faixa etária. Nenhuma estratégia examinada, incluindo E-cigarros, foi significativamente associada com o sucesso da cessação para adultos jovens. Implicações: (1) Nem suporte comportamental, farmacoterapia ou substituição de produto foram associados com interrupção de curto prazo para adultos jovens ou mais velhos em comparação com parar sem ajuda. (2) Nem suporte comportamental, farmacoterapia, nem substituição de produto foram associados com cessação de longo prazo para adultos jovens ou mais velhos em comparação com parar de fumar sem ajuda. (3) Substituição com e-cigarros prevê interrupção de curto prazo para fumantes diários mais velhos de  $\geq 5$  cigarros / dia, mas não foi associado à cessação de longo prazo <sup>(36)</sup>.

Usamos uma amostra de base populacional do Population Assessment of Tobacco e Estudo de saúde (PATH) de adultos jovens (n = 1.881) e adultos mais velhos (n = 6.366) de fumantes estabelecidos de cigarros convencionais na onda 1 (2013–2014), que foram pesquisados na onda 2 (2014–2015). Entre os fumantes da onda 1 que relataram uma tentativa de abandono da onda 2 (adultos

jovens [YA] n = 748; adultos mais velhos [OA] n = 2.068), análises no uso de suporte comportamental, farmacoterapia, substituição do produto e tentativas de abandono não assistidas foram realizadas. Como resultados jovens adultos planejaram parar em um período de tempo mais longo, expressaram menor interesse em parar, e estavam mais confiantes de que teriam sucesso, em comparação com adultos mais velhos. Jovens adultos eram significativamente menos prováveis de usar farmacoterapia (odds ratio ajustada: 0,15; IC: 0,09, 0,24; referência: desistir sem ajuda). Ambos os grupos relataram o uso de substituição de produto (YA: 31,6%; OA: 28,5%), principalmente com e-cigarros, mais do que qualquer estratégia de cessação baseada em evidências. Os preditores socioeconômicos do uso da estratégia de cessação não diferiram entre os grupos de idade. Implicações: a idade adulta jovem é um período de transição fundamental para o uso do tabaco e a cessação precoce reduz substancialmente o risco de morbidade e mortalidade por fumar. No contexto de alto uso de cigarros eletrônicos e poli tabaco, este estudo descobriu que os adultos jovens têm significativamente menos intenção de parar de fumar do que adultos mais velhos e são menos propensos a usar estratégias de cessação baseadas em evidências para ajudar a parar. Métodos inovadores são necessários para aumentar as intenções dos jovens adultos de parar de fumar e o uso de dados baseados em evidências na assistência à cessação <sup>(37)</sup>.

O potencial dos sistemas eletrônicos de entrega de nicotina (DEF) para reduzir o risco cardiovascular e outros riscos de doenças decorrentes do fumo são de grande interesse. Enquanto muitos fumantes relatam usar DEF para a cessação, seu impacto sobre os padrões e condições de uso do mundo real em adultos o comportamento de fumar dos fumantes é incerto. O objetivo deste estudo foi gerar mais evidências recentes e abrangentes sobre o efeito do uso de DEF no mundo real na população nas taxas de abandono de fumantes adultos, levando em consideração a frequência e a duração do uso, tipo do dispositivo, sabor do E-líquidos e razões para o uso. Conduziu-se um estudo de coorte prospectivo de base populacional de uma amostra de 1.284 fumantes adultos nos EUA recrutados em agosto / setembro de 2015 e re-contatados por um ano mais tarde (setembro de 2016), um painel da web nacional baseado em probabilidade projetado para ser representativo de adultos norte-americanos não

institucionalizados. Entre os 1081 fumantes básicos que permaneceram, 858 completaram o acompanhamento. O desfecho primário foi a abstinência do fumo por pelo menos 30 dias antes do acompanhamento. Os resultados secundários foram fazer uma tentativa de parar durante o período de estudo de 12 meses e número de cigarros fumados por dia no seguimento. As chances ajustadas de parar de fumar foram menores para aqueles que usaram DEF no início do estudo (9,4%, IC 95% = 5,22% -16,38%; AOR = 0,30, IC de 95% = 0,13 ± 0,72) em comparação com fumantes que não usaram no DEF (18,9%, IC 95% = 14,24% -24,68%). Fumantes que usaram DEF diariamente em algum momento durante o período de estudo também apresentaram menor probabilidade de parar de fumar do que não usuários (AOR = 0,17; IC 95% = 0,04 ± 0,82). Capacidade limitada de tirar inferências causais do projeto observacional e uma falta de análise bioquímica na verificação da cessação do tabagismo ou o uso de DEF são limitações deste estudo. Não se encontrou evidências de que o uso de DEF, no contexto da regulamentação dos EUA de 2015 ± 2016 e no cenário do mercado de fumo / vaporização, ajudou fumantes adultos a parar de fumar em taxas mais altas do que fumantes que não usaram esses produtos. Na ausência de quaisquer mudanças significativas, uso de DEF entre adultos fumantes provavelmente não será uma solução suficiente para obter um aumento significativo da população nas taxas de desistência <sup>(38)</sup>.

## Questão 5

---

### **Há risco de que ex-fumantes recaiam ao uso de nicotina, por meio do uso dos DEF?**

O estudo PATH é um estudo de coorte longitudinal de jovens e adultos nos EUA para reunir informações sobre os padrões de uso do tabaco e comportamentos de saúde associados. Os dados foram coletados de 12 de setembro de 2013 a 14 de dezembro de 2014 (Onda 1 (W1)); de 23 de outubro de 2014 a 30 de

outubro de 2015 (Onda 2 (W2)); e de 19 de outubro de 2015 a 23 de outubro de 2016 (Onda 3 (W3)). A amostra analítica é um subconjunto de entrevistados que já usaram um produto de tabaco, mas não são usuários após 30 dias (P30D) de pelo menos um tipo de produto de tabaco no início do estudo (n = 18.988 adultos; n = 2.983 jovens) <sup>(39)</sup>.

Os produtos de tabaco foram agrupados em cinco tipos: cigarros, DEFs (e-cigarros em W1, e e-cigarros, e-charutos, e-cachimbos e e-hookah em W2 e W3), charutos (charutos tradicionais, cigarrilhas e charutos filtrados), narguilé e tabaco sem fumaça (rapé úmido, "dip", tabaco de mascar e outros) <sup>(39)</sup>.

A retomada foi definida como a transição do uso anterior na linha de base (W1 ou W2), em adultos e jovens: para qualquer tabaco e cada categoria de produto de tabaco, se já havia usado o produto (mesmo uma ou duas vezes), mas não nos últimos 30 dias de uso (P30D) no seguimento (W2 ou W3) <sup>(39)</sup>.

A recaída foi definida como a transição do uso anterior na linha de base (W1 ou W2) para o uso diário ou em algum dia no seguimento (W2 ou W3). Somente em adultos, e uso anterior estabelecido: para cigarros, já fumou pelo menos 100 cigarros na vida, mas não fumou cigarros nos últimos 30 dias e não fuma atualmente todos os dias ou alguns dias. Para as outras categorias de produtos de tabaco, já havia usado o produto "com certa regularidade", mas não nos últimos 30 dias, e atualmente não usa todos os dias ou alguns dias <sup>(39)</sup>.

Entre os usuários anteriores adultos, a taxa de retomada do P30D de qualquer uso de produto do tabaco foi de 7,8% (IC 95% 7,4 a 8,3) no acompanhamento de 1 ano. As taxas de retomada de P30D para cada tipo de produto do tabaco no acompanhamento foram de 5,2% (IC de 95% 4,9 a 5,6) para cigarros, 16,0% (IC 95% 15,2 a 16,8) para DEFs, 7,3% (IC 95% 6,9 a 7,8) para charutos, 6,1% (IC 95% 5,7 a 6,6) para narguilé e 4,4% (IC 95% 3,9 a 5,0 ) para tabaco sem fumaça <sup>(39)</sup>.

Adultos com idades entre 25-39, 40-54 ou 55+ (intervalo de aOR: 0,1-0,5), aqueles com diploma de bacharel ou superior (aOR 0,7, IC de 95% 0,5 a 0,9) e



renda familiar de US \$ 25.000-US, \$ 74 999 ou  $\geq$  US \$ 75.000 por ano (US \$ 25.000 – US \$ 74 999: aOR 0,7, 95% C: 0,6 a 0,9;  $\geq$  US \$ 75.000: aOR 0,7, IC 95% 0,5 a 0,8) tiveram menor chance de retomada do uso de tabaco do que aqueles de 18 a 24 anos, aqueles sem diploma de ensino médio e aqueles com renda familiar inferior a US \$ 25.000 por ano, respectivamente. Sexo masculino (aOR 1,5, IC 95% 1,3 a 1,8) e raça / etnia negra não hispânica (aOR 1,4, IC 95% 1,1 a 1,7) tiveram maior chance de retomada do uso de tabaco <sup>(39)</sup>.

### **Retomada entre usuários prévios <sup>(39)</sup>**

#### **Cigarros <sup>(39)</sup>**

Os adultos mais velhos (idades de 25 ou mais; intervalo de aOR = 0,2-0,5) e aqueles com um diploma de bacharel ou superior (aOR 0,7, IC 95% 0,5 a 0,9) tiveram menor chance de retomada do uso de cigarro em comparação com aqueles com idades entre 18-24 e aqueles sem diploma de ensino médio, respectivamente. Negros não hispânicos (aOR 1,5, IC 95% 1,2 a 1,9) e hispânicos (aOR 1,5, IC 95% 1,2 a 1,9) e raça / etnia (aOR 1,6, IC 95% 1,1 a 2,2) tiveram maiores chances de retomada do uso de cigarro em comparação com aqueles que são brancos não hispânicos. Aqueles que eram usuários de charutos P30D (aOR 2,1, IC 95% 1,8 a 2,5), DEFs (aOR 3,6, IC 95% 2,9 a 4,5) ou produtos de tabaco sem fumaça (aOR 1,5, IC 95% 1,1 a 2,0) no início do estudo tinham maior chances de retomada do uso de cigarro em comparação com aqueles que não eram usuários P30D desses produtos <sup>(39)</sup>.

#### **DEFs <sup>(39)</sup>**

Adultos mais velhos (com 25 anos ou mais; faixa de aOR = 0,4–0,7) e identificação como raça / etnia negra não hispânica (aOR 0,7, IC 95% 0,6 a 0,9) tiveram menor chance de retomada do uso de DEFs em comparação com aquelas idades de 18–24 e para aqueles que são brancos não hispânicos. Os usuários de P30D de cigarros (aOR 2,1, IC 95% 1,8 a 2,5), charutos (aOR 1,3, IC 95% 1,2 a 1,6) ou narguilé (aOR 1,8, IC 95% 1,5 a 2,2) no início do estudo tinham maiores chances de retomada de DEFs em comparação com aqueles que não eram usuários P30D desses produtos <sup>(39)</sup>.

**Charutos** <sup>(39)</sup>

Os adultos mais velhos (com 25 anos ou mais; intervalo de aOR = 0,3–0,6) tiveram menor chance de retomada do uso do charuto em comparação com aqueles com 18–24 anos. Sexo masculino (aOR 1,6, IC 95% 1,4 a 1,8), raça / etnia não hispânica (aOR 1,9 IC 95% 1,5 a 2,3) e hispânica (aOR 1,3, IC 95% 1,1 a 1,5) tiveram maior chance de retomada do uso de charuto em comparação com mulheres e aquelas que são brancas não hispânicas. Usuários de P30D de cigarros (aOR 1,9, 95% CI 1,7 a 2,2), DEFs (aOR 1,2, 95% CI 1,1 a 1,4), narguilé (aOR 1,5, 95% CI 1,2 a 1,9) ou produtos de tabaco sem fumaça (aOR 1,4, 95 % CI 1,1 a 1,8) no início do estudo tinham maiores chances de retomada do uso de charutos em comparação com aqueles que não eram usuários P30D desses produtos <sup>(39)</sup>.

**Hookah** <sup>(39)</sup>

Os adultos mais velhos (idades de 25 ou mais; intervalo de aOR: 0,3–0,4) e aqueles com um diploma de bacharel ou superior (aOR 0,7, IC 95% 0,5 a 0,9) tiveram menor chance de retomada do uso de narguilé em comparação com aqueles com 18-24 ou aqueles sem um diploma do ensino médio. Negros não hispânicos (aOR 2,7, IC 95% 2,1 a 3,5), hispânicos (aOR 1,8, IC 95% 1,4 a 2,2) e outra raça não hispânica (aOR 1,9, IC 95% 1,5 a 2,6) tinham maior chance de retomada do uso de narguilé em comparação com aqueles que são brancos não hispânicos. Os usuários P30D de cigarros (aOR 1,4, IC 95% 1,2 a 1,6) ou charutos (aOR 1,5, IC 95% 1,2 a 1,8) no início do estudo tiveram maiores chances de retomada do uso de narguilé em comparação com aqueles que não eram usuários P30D desses produtos <sup>(39)</sup>.

**Tabaco sem fumaça** <sup>(39)</sup>

Adultos com 25 anos ou mais (intervalo de aOR: 0,2-0,7) e aqueles com um diploma de bacharel ou superior (aOR 0,5, IC 95% 0,3 a 0,9) tiveram chances menores de uso de retomada de tabaco sem fumaça em comparação com aqueles com 18-24 anos e aqueles sem um diploma do ensino médio, respectivamente. Sexo masculino (aOR 2,5, IC 95% 1,8 a 3,5) e uso de charutos P30D (aOR 1,5, IC 95% 1,1 a 2,1) tiveram maior chance de retomada do uso de

tabaco sem fumaça em comparação com mulheres e aqueles que não eram usuários de charutos P30D <sup>(39)</sup>.

### **Jovens** <sup>(39)</sup>

Entre os jovens que eram usuários anteriores de qualquer produto do tabaco no início do estudo, a taxa de retomada P30D de qualquer uso de produto do tabaco foi de 30,3% no acompanhamento. As taxas de retomada P30D para cada tipo de produto do tabaco no acompanhamento variaram de pouco mais de 15% (tabaco sem fumaça) a quase 25% (charutos). Ser um jovem mais velho (de 15 a 17 anos) foi um indicador significativo de retomada de qualquer tabaco e de todos os produtos de tabaco individuais, exceto tabaco sem fumaça <sup>(39)</sup>.

### **Recaída entre ex-usuários** <sup>(39)</sup>

#### Adultos

Geralmente, o padrão de achados para recaída de qualquer uso de tabaco entre adultos ex-usuários foi bastante consistente com a retomada entre adultos ex-usuários de tabaco. Entre os ex-usuários estabelecidos de qualquer produto do tabaco no início do estudo, 6,5% (IC 95% 5,9 a 7,2) recaíram ao uso de qualquer produto do tabaco no acompanhamento. As taxas de recaída para cada tipo de produto do tabaco no acompanhamento foram de 4,2% (IC 95% 3,7% a 4,7%) para cigarros, 17,6% (IC 95% 15,4 a 19,9) para DEFs, 6,6% (IC 95% 5,7 a 7,6) para charutos, 9,1% (IC 95% 7,5 a 11,0) para narguilé e 6,7% (IC 95% 5,2 a 8,6) para tabaco sem fumaça <sup>(39)</sup>.

### **Qualquer tabaco**

Adultos com 25 anos ou mais (intervalo de aOR: 0,1–0,4) eram menos propensos a recaída do que aqueles com 18–24 anos, enquanto os homens (aOR 1,7, IC de 95% 1,3 a 2,2) eram mais propensos do que mulheres a recaída <sup>(39)</sup>.

### **Cigarros** <sup>(39)</sup>

Adultos com 40 anos ou mais (faixa de aOR: 0,4-0,5) e aqueles com renda maior (faixa de aOR: 0,6-0,7) tiveram menor probabilidade de recaída do que aqueles com 18-24 anos e aqueles com renda familiar <US \$ 25.000, respectivamente. O uso de charutos (aOR 1,5, IC 95% 1,1 a 2,1) ou DEFs (aOR 1,9, IC 95% 1,3 a

2,8) no início do estudo foi associado a maiores chances de recaída. O tempo desde o último uso de cigarros foi um preditor significativo de recaída do cigarro, com o uso recente (no último ano; aOR 13,0, IC de 95% 8,8 a 19,2), bem como o uso de cigarro de 1–2 anos atrás (aOR 3,4, IC de 95% 2,3 a 5,1) ter maior chance de recaída no uso de cigarro em comparação com o último uso há mais de 2 anos <sup>(39)</sup>.

### **Produtos de tabaco sem cigarro <sup>(39)</sup>**

O uso de cigarros no início do estudo (aOR 2,1, IC 95% 1,4 a 3,4) foi associado a maiores chances de recaída no uso de DEFs do que aqueles que não usaram cigarros no início do estudo. Raça / etnia negra não hispânica (aOR 2,5, IC 95% 1,4 a 4,7) foi associada a maior chance de recaída de charuto em comparação com raça / etnia branca não hispânica. Para todos os produtos, exceto DEFs, o tempo desde o último uso foi um indicador significativo de recaída para aquele produto. O uso recente (entre 30 dias e 1 ano) foi associado a maiores chances de recidiva (intervalo de aOR: 3,5 (narguilé) a 11,0 (sem fumaça)) em comparação com o último uso há 2 ou mais anos. Entre os usuários de charutos e cigarros sem fumaça, o último uso entre 1 e 2 anos atrás também foi associado a maior chance de recaída (intervalo aOR: 3,3 (sem fumaça) a 5,0 (charutos))<sup>(39)</sup>.

### **Recaída entre ex-usuários estabelecidos recentemente**

Adultos Entre os ex-usuários recentes de qualquer produto de tabaco, o único preditor significativo de recaída foi a dependência do tabaco, com aqueles com escores de dependência mais altos tendo maiores chances de recaída para qualquer uso de tabaco (aOR 1,2, IC 95% 1,1 a 1,4). Depois de ajustar para correlatos, incluindo dependência de tabaco, aqueles com uma renda  $\geq$ US \$ 75.000 por ano (aOR 0,5, IC 95% 0,3 a 0,8) tiveram menor chance de recaída do cigarro do que aqueles com uma renda  $<$ US \$ 25.000 por ano <sup>(39)</sup>.

Os dados para este estudo foram extraídos das ondas 1 e 2 do estudo PATH (onda 1, 2013–2014; onda 2, 2014–2015), uma colaboração entre o Instituto Nacional de Abuso de Drogas (NIDA) dentro do National Institutes of Health (NIH) e o Center for Tobacco Products (CTP) da Food and Drug Administration (FDA). O estudo PATH usou auto entrevistas com áudio assistidas por

computador disponíveis em inglês e espanhol para coletar informações sobre o uso do tabaco e a saúde em um estudo de coorte longitudinal representativo nacionalmente de civis, adultos não institucionalizados e jovens nos Estados Unidos, com idades  $\geq 12$  anos ( $n = 45\ 971$ ). Esta análise baseia-se na onda 1 ( $n = 32\ 320$ ) e na onda 2 ( $n = 28\ 362$ ) de entrevistas com adultos (idades  $\geq 18$  anos)<sup>(40)</sup>.

Os homens eram mais propensos a parar de fumar, e as mulheres eram mais propensas a manter o tabagismo estável entre as ondas 1 e 2 do estudo PATH. A onda 1 de tabagismo e o gênero do cigarro eletrônico foram associados ao abandono do cigarro. Um efeito principal do uso de cigarro eletrônico demonstrou que o uso diário de cigarro eletrônico da onda 1 foi associado a maiores chances de parar de fumar em comparação com o uso de cigarro eletrônico “nunca”. Um efeito principal do gênero demonstrou que as mulheres eram menos propensas a parar de fumar entre as ondas 1 e 2, independentemente do uso de cigarro eletrônico <sup>(40)</sup>.

O status de tabagismo do cigarro eletrônico da onda 1 foi associado à recaída no tabagismo. Um efeito principal do uso de cigarro eletrônico demonstrou que o uso diário e não diário do cigarro eletrônico da onda 1 foi associado a maiores chances de recaída no tabagismo em comparação com o uso “nunca” do cigarro eletrônico. Um efeito principal de gênero não foi significativo. A recaída ao tabagismo demonstrou um nível de tendência significativo do status de tabagismo de cigarro eletrônico da onda 1 por interação bidirecional de gênero. Usuários masculinos de cigarros eletrônicos diários (odds ratio [OR] = 2,96, intervalo de confiança de 95% [IC] = 1,49 a 5,86) e usuários masculinos de cigarros eletrônicos não diários (OR = 3,05, IC 95% = 1,29 a 7,17) tiveram maior chance de recaída no tabagismo entre as ondas 1 e 2. A análise estratificada não foi significativa para as mulheres <sup>(40)</sup>.

No geral, 39,6% dos ex-fumantes que pararam em pelo menos 2 meses na onda 4 tiveram recaída ao tabagismo durante o período de acompanhamento. Comparado com aqueles que nunca vaporizado (35,9% de recidiva), aqueles que vaporizaram não diariamente tiveram mais altas de recaída (65,0%), embora

esta associação tenha sido enfraquecida e não mais significativo ao ajustar para covariáveis (OR ajustado = 2,45; IC de 95%, 0,85 a 7,08;  $p = 0,098$ ). Passado / sempre usuários (45,9%; OR ajustado = 1,13; IC95%, 0,61 a 2,07;  $p = 0,070$ ) e usuários diários (34,5%; OR ajustado = 1,07; IC de 95%, 0,61 a 1,89;  $p = 0,80$ ) teve taxas de recaída mais próximas de “nunca”. O tempo para parar de fumar foi fortemente associado a recaída em ex-fumantes mais recentes com maior probabilidade de recaída. Idade mais elevada foi associada à redução da recaída. Nos resultados não ajustados, aqueles que usam NRT eram mais propensos a recaída <sup>(41)</sup>.

Entre a amostra menor de ex-fumantes que eram vapers na onda 4, 38,4% tiveram recidiva. O uso não diário foi associado com maiores taxas de recaída do que o uso diário (65,0% versus 34,5%; OR ajustado = 3,88; IC de 95%, 1,10 a 13,62;  $p = 0,035$ ). Comparado com vapers usando dispositivos modulares (18,9%), aqueles com o uso de qualquer outro dispositivo apresentou taxas mais altas de recidiva. Para aqueles que usam dispositivos descartáveis ou recarregáveis de cartucho, esta associação com maior recaída foi atenuada quando ajuste para outras características (41,9%; OR ajustado = 2,83; IC de 95%, 0,90 a 8,95;  $p = 0,076$ ); para tanque modelos, a associação permaneceu significativa (45,6%; ajustado OR = 3,63; IC de 95%, 1,33 a 9,95;  $p = 0,012$ ). A força da nicotina não teve associação clara com recidiva (em comparação com  $\geq 15$  mg / ml: 1 a 14 mg / ml: OR ajustado = 1,51; IC de 95%, 0,66 a 3,44;  $p = 0,33$ ; sem nicotina ou força de nicotina desconhecida: OR ajustado = 0,54; IC de 95%, 0,17 a 1,74;  $p = 0,30$ ). Tempo mais curto desde que parou de fumar foi fortemente associado a recaída <sup>(41)</sup>.

## Questão 6

---

**Como é o posicionamento de Organismos Internacionais, Sociedades Médicas, Instituições de Pesquisa e Tratamento quanto ao uso dos DEF para cessação do tabagismo?**

Na Austrália, a regulamentação dos cigarros eletrônicos é uma responsabilidade compartilhada entre a Comunidade e os Governos Estaduais e Territoriais em

vários conjuntos de legislação relacionados a produtos de tabaco, produtos terapêuticos, venenos e bens de consumo. Os marcos regulatórios são diferentes em cada estado e território. Enquanto na Nova Zelândia os cigarros eletrônicos contendo nicotina estão disponíveis como um produto de consumo, este não é o caso na Austrália, onde os cigarros eletrônicos podem ser comprados como um produto de consumo, mas a nicotina não. Na Nova Zelândia, o Medicines Act 1981 e o Smoke-Free Environments Act 1990 regulam a venda, a publicidade e o uso de produtos para vaporização, incluindo líquidos de nicotina <sup>(34)</sup>.

É ilegal na Nova Zelândia e na Austrália vender um cigarro eletrônico ao fazer uma reclamação sobre o benefício terapêutico para a cessação do tabagismo, a menos que o produto tenha sido aprovado para esse fim pela Therapeutic Goods Administration (Austrália) ou Medsafe (Nova Zelândia). Na Austrália e na Nova Zelândia, os cigarros eletrônicos são vendidos atualmente como produtos de consumo e não como produtos terapêuticos <sup>(34)</sup>.

Os produtos para parar de fumar estão sujeitos a regulamentações rigorosas por meio de processos administrados pelo governo. Os produtos terapêuticos regulamentados são fabricados sob códigos estritos, como Boas Práticas de Fabricação, para garantir a consistência e a qualidade do produto. Os cigarros eletrônicos não são regulamentados como produtos terapêuticos <sup>(34)</sup>.

A regulação é o papel do governo. O site do Institute for Global Tobacco Control ([https://globaltobaccocontrol.org/e-cigarette\\_policyscan](https://globaltobaccocontrol.org/e-cigarette_policyscan)) fornece uma visão detalhada de como os governos internacionais abordaram a regulamentação dos cigarros eletrônicos. Não há evidências atuais sobre a estrutura regulatória mais eficaz para os cigarros eletrônicos <sup>(34)</sup>.

Não há controvérsia sobre os efeitos nocivos e custos significativos do tabagismo. Fumar causa a morte prematura de dois terços de seus usuários de longo prazo. As doenças respiratórias, notadamente o câncer de pulmão e a doença pulmonar obstrutiva crônica (DPOC), dominam como causas de

deficiência associada ao fumo e mortalidade prematura na Austrália e na Nova Zelândia <sup>(34)</sup>.

Em 2015-2016, os custos do tabagismo na Austrália foram estimados em \$ 136,9 bilhões e o tabagismo foi responsável por 20.032 mortes prematuras e aproximadamente 1,7 milhão de hospitalizações. Na Nova Zelândia, aproximadamente uma pessoa morre por fumar a cada 2 horas, enquanto na Austrália aproximadamente uma pessoa morre por fumar a cada meia hora <sup>(34)</sup>.

Esses efeitos prejudiciais continuam a ocorrer apesar do sucesso significativo na redução das taxas de tabagismo na Austrália e na Nova Zelândia, e é imperativo que esse progresso continue. Nos últimos anos, o surgimento dos cigarros eletrônicos gerou discussões sobre se esses dispositivos têm um papel no apoio aos fumantes para parar de fumar ou na redução das taxas de prevalência do tabagismo <sup>(34)</sup>.

Os documentos de posição da Thoracic Society of Australia and New Zealand (TSANZ) refletem a posição do TSANZ onde há dados insuficientes para apoiar uma diretriz clínica formal (particularmente em áreas de política de saúde pública). Em contraste com os documentos de posição, as diretrizes do TSANZ devem fornecer recomendações baseadas em evidências para a prática clínica, exigir uma revisão sistemática da literatura e usar níveis de evidência GRADE<sup>(34)</sup>.

O TSANZ determinou que um documento de posição era necessário sobre os cigarros eletrônicos, dada a pesquisa emergente nesta área, o reconhecimento de que os efeitos dos cigarros eletrônicos na saúde provavelmente só se tornarão totalmente compreendidos com o tempo e as evidências escassas de seu uso em Parar de fumar. Este documento de posição foi concluído de acordo com os requisitos da TSANZ para o desenvolvimento de documentos de posição, conforme detalhado na política de publicação da TSANZ <sup>(34)</sup>.

O TSANZ se dedica a garantir que os governos da Austrália e da Nova Zelândia mantenham seu compromisso com a redução da prevalência do tabagismo e com a implementação de medidas abrangentes de controle do tabagismo que



incluem estratégias para toda a população, juntamente com apoio comportamental individual, especialmente para grupos de pessoas em que as taxas de tabagismo não declinou tão rapidamente quanto em outros. A TSANZ tem o compromisso de prevenir e aliviar as incapacidades causadas por doenças pulmonares. Conseqüentemente, somos firmes em nosso objetivo de ajudar as pessoas a pararem de fumar completamente. Os cigarros eletrônicos são, portanto, de interesse considerável para o TSANZ, pois buscamos reduzir ainda mais a morbidade e mortalidade associadas às doenças pulmonares. O objetivo deste documento de posicionamento é delinear a posição do TSANZ com relação aos e-cigarros. O público-alvo são leitores clínicos e não clínicos <sup>(34)</sup>.

Este documento de posicionamento aborda os cigarros eletrônicos que usam líquidos contendo nicotina e não contendo nicotina, mas não considera produtos de 'aquecer e não queimar', uma categoria de produto separada <sup>(34)</sup>.

O TSANZ reconhece o Relatório de Saúde Pública da Inglaterra sobre cigarros eletrônicos. O TSANZ considerou e aceitou o relatório abrangente sobre as conseqüências dos cigarros eletrônicos para a saúde pública das Academias Nacionais de Ciências, Engenharia e Medicina dos Estados Unidos (NASEM), janeiro de 2018, bem como a Atualização da Revisão da Literatura de junho de 2018 da Austrália Organização de Pesquisa Científica e Industrial da Commonwealth (CSIRO) como melhor refletindo a literatura publicada de agosto de 2017 e março de 2018, respectivamente. Como tal, esses relatórios formam a base para o desenvolvimento da posição do TSANZ <sup>(34)</sup>.

No desenvolvimento deste documento de posição, revisamos a literatura para determinar se havia novos estudos que subsequentemente ampliaram ou desafiaram as descobertas do relatório NASEM. Em particular, revisamos a literatura predominantemente, mas não exclusivamente, após a data de agosto de 2017, que avaliou os cigarros eletrônicos em relação a: Impactos na saúde, Efeitos na cessação do tabagismo, Efeitos em crianças e jovens, incluindo o impacto de produtos contendo nicotina e não nicotina no desenvolvimento dos pulmões e Efeitos em grupos de risco que incluíram: Aborígenes, ilhéus do Estreito de Torres, Maori, povos Pasifika, Prisioneiros (ou aqueles recentemente

libertados), Pessoas com doenças mentais, Clientes de tratamento de álcool e outras drogas e Mulheres grávidas <sup>(34)</sup>.

### **Efeitos na cessação do fumo** <sup>(34)</sup>

Os relatórios NASEM e CSIRO, juntamente com relatórios do Conselho Nacional de Saúde e Pesquisa Médica da Austrália e uma Força-Tarefa da Sociedade Respiratória Europeia, concluem que há evidências limitadas de que os cigarros eletrônicos são eficazes na promoção da cessação do tabagismo e da falta de evidências sobre se os cigarros eletrônicos são mais ou menos eficazes do que os auxiliares de cessação aprovados existentes ou nenhum tratamento <sup>(34)</sup>.

Uma pesquisa bibliográfica identificou cinco ensaios clínicos randomizados adicionais relevantes para a cessação do tabagismo publicados desde a finalização do relatório do NASEM de 2018. Os ensaios foram heterogêneos na população do estudo e desenho. Em dois estudos de fumantes motivados a parar de fumar, um mostrou um aumento nas taxas de interrupção com cigarros eletrônicos, com ou sem nicotina, em comparação com o aconselhamento de baixa intensidade, mas o outro não encontrou nenhum efeito incremental quando os cigarros eletrônicos foram adicionados à nicotina combinada terapia de reposição e aconselhamento. Três estudos investigaram fumantes sem motivação para parar. Eles descobriram que a adição de cigarros eletrônicos gratuitos aos cuidados habituais (informações e mensagens de texto motivacionais) não aumentou a abstinência tabágica sustentada; o fornecimento de cigarros eletrônicos gratuitos para uso inteiramente à discrição dos participantes não influenciou significativamente as tentativas de parar de fumar ou a abstinência biologicamente verificada; e a randomização ad libitum para cigarros eletrônicos contendo nicotina em vez de cigarros eletrônicos sem nicotina não reduziram o uso regular de cigarros <sup>(34)</sup>.

Um estudo randomizado recente investigou a eficácia dos cigarros eletrônicos em comparação com a terapia de reposição de nicotina, além do aconselhamento face a face para parar de fumar, em fumantes que frequentam um serviço de cessação do tabagismo. Em 1 ano, a taxa de abstinência contínua de fumar cigarros tradicionais entre usuários de cigarros eletrônicos foi de 18,0%

em comparação com 9,9% no grupo de reposição de nicotina (risco relativo: 1,83; IC de 95%: 1,30-2,58;  $P < 0,001$ ). No entanto, após 1 ano, 80% dos usuários de cigarros eletrônicos continuaram usando cigarros eletrônicos, enquanto 9% dos usuários de terapia de reposição de nicotina ainda estavam usando a reposição de nicotina <sup>(34)</sup>.

Uma análise de série temporal no Reino Unido não encontrou associação significativa entre as mudanças no uso de cigarros eletrônicos entre 2006 e 2016 e as taxas de tabagismo e consumo diário de cigarros. Concluiu que, se o uso de cigarro eletrônico tivesse algum efeito sobre o tabagismo, o efeito seria provavelmente muito pequeno em nível populacional <sup>(34)</sup>.

A maioria dos fumantes para de fumar sem ajuda, mas conselhos de saúde eficazes e o uso apropriado de produtos comprovados e bem regulamentados são essenciais para fornecer suporte a muitos fumantes que buscam assistência para parar de fumar. As diretrizes estão disponíveis para os profissionais de saúde para ajudá-los a fornecer cuidados especializados. Se os profissionais de saúde não puderem apoiar os fumantes, eles devem encaminhá-los para atendimento especializado adequado <sup>(34)</sup>.

Os fumantes que desejam parar de fumar precisam de acesso a suporte comportamental pessoal qualificado, independentemente de usarem ou não as terapias existentes. Os fumantes que perguntarem sobre o uso de cigarros eletrônicos como um auxiliar para parar de fumar devem receber informações apropriadas sobre a medicação aprovada em conjunto com o suporte comportamental (já que estes têm a evidência mais forte de eficácia até o momento). Os cigarros eletrônicos não são o tratamento de primeira linha para parar de fumar. No entanto, para fumantes que expressam o desejo de usar cigarros eletrônicos para cessação, os profissionais de saúde devem garantir que eles tenham acesso a, e estejam utilizando, suporte comportamental com o objetivo de alcançar a cessação completa do tabagismo e subsequente cessação do uso de cigarros eletrônicos tão prontamente que possível <sup>(34)</sup>.

Posição do TSANZ <sup>(34)</sup>

O TSANZ embarcou no desenvolvimento deste documento de posição tendo aceito o relatório NASEM como a revisão mais abrangente sobre cigarros eletrônicos até o momento. Após uma revisão da literatura recente sobre cigarros eletrônicos, é a posição do TSANZ que não há, no momento, evidências suficientes para refutar as conclusões do relatório do NASEM. Acreditamos que esta declaração de posição também seja totalmente consistente com as seções relevantes do relatório de 2020 do US Surgeon General on Smoking Cessation<sup>(34)</sup>.

O TSANZ, com sua preocupação particular com a saúde respiratória, assumiu a posição que <sup>(34)</sup>:

- Todos os fumantes devem ser capazes de acessar facilmente tratamentos eficazes para parar de fumar, complementados por serviços de apoio comportamental <sup>(34)</sup>;
- O acesso a serviços de apoio à cessação do tabagismo eficazes e adequadamente financiados é particularmente importante para os fumantes em grupos populacionais onde as taxas de prevalência permanecem altas <sup>(34)</sup>;
- Os fumantes que fizerem perguntas sobre o uso de cigarros eletrônicos como um auxiliar para parar de fumar devem receber informações apropriadas sobre a medicação aprovada em conjunto com o suporte comportamental (já que eles têm as evidências mais fortes de eficácia e segurança) <sup>(34)</sup>;
- Para fumantes que expressam o desejo de usar cigarros eletrônicos para cessação, os profissionais de saúde devem garantir que os fumantes tenham acesso a, e estejam utilizando, suporte comportamental com o objetivo de alcançar a cessação completa do tabagismo e subsequente cessação do uso de cigarros eletrônicos o mais rapidamente possível <sup>(34)</sup>;
- Deve ser claramente comunicado que nenhum produto pode ser recomendado, e nem uma garantia pode ser fornecida quanto à eficácia ou segurança <sup>(34)</sup>.

Como foi demonstrado que os cigarros eletrônicos causam efeitos adversos nos pulmões e sua segurança para uso de longo prazo é desconhecida, eles não devem ser usados por não fumantes ou por longos períodos por ex-fumantes. Os cigarros eletrônicos, contendo ou não nicotina, não são produtos de consumo adequados <sup>(34)</sup>.

A Austrália e a Nova Zelândia devem tomar todas as medidas para evitar o uso crescente de cigarros eletrônicos entre os jovens, como ocorreu em outros países. A venda ou o fornecimento de e-cigarros, e-líquidos e dispositivos para menores de 18 anos não deve ser permitida e a vigilância ativa é exigida pelos órgãos responsáveis por fazer cumprir isso <sup>(34)</sup>.

Sabores em e-líquidos são atraentes para jovens e nunca fumantes. A proibição de aromatizantes deve ser considerada ativamente pelos governos <sup>(34)</sup>.

Como a Austrália e a Nova Zelândia têm processos bem estabelecidos para gerenciar produtos que fazem uma alegação terapêutica, recomendamos que qualquer produto sobre o qual seja feita uma alegação terapêutica de cessação do tabagismo seja gerenciado por meio desses processos <sup>(34)</sup>.

Observando os regulamentos existentes na Austrália e na Nova Zelândia, há uma necessidade clara de desenvolvimento de uma estrutura regulatória mais abrangente para os cigarros eletrônicos e líquidos <sup>(34)</sup>.

Mais pesquisas de alta qualidade são urgentemente necessárias, incluindo a respeito dos riscos e benefícios potenciais do uso do cigarro eletrônico em grupos com maiores taxas de tabagismo e aqueles com necessidades especiais de saúde <sup>(34)</sup>.

A equipe identificou 68 países que regulamentam os cigarros eletrônicos no nível nacional usando uma gama de mecanismos regulatórios, incluindo leis (novas ou alteradas), alertas, circulares, decisões, decretos, notificações, ordens, portarias, decisões e declarações. O time identificou 22 países que regulamentam os cigarros eletrônicos usando regulamentos; 25 países que

promulgaram novas políticas (incluindo leis, decisões, decretos, ordens ou semelhantes) para regulamentar os cigarros eletrônicos; 7 países que fizeram alterações na legislação existente e 14 países que usam uma combinação de regulamentos novos / alterados em combinação com a regulamentação existente. Os países identificados estão em seis continentes e incluem economias que são classificadas como alta, média e baixa renda. Os outros 55 países incluídos na pesquisa não tinham leis nacionais regulando cigarros eletrônicos <sup>(42)</sup>.

### **Classificação (ões) do produto**

Em jurisdições onde políticas novas ou alteradas regulam E-cigarros, os produtos são geralmente classificados como 'Cigarro eletrônico', ou 'cigarro eletrônico' ou 'tabagismo eletrônico dispositivo 'ou' ENDS ' ou DEFS. Em jurisdições que estão usando a legislação existente para regular os e-cigarros, os dispositivos são classificados como uma gama de produtos, incluindo: tabaco, derivados do tabaco, imitações de produtos de tabaco, bens de consumo, misturas químicas, medicamentos, medicamentos ou dispositivos e / ou venenos / substâncias perigosas <sup>(42)</sup>.

Os países classificam os cigarros eletrônicos com base em uma variedade de características, incluindo: conteúdo de nicotina, propósito relatado de uso, componentes do dispositivo e linguagem legal. E-Cigarros são frequentemente classificados como dispositivos médicos se o fabricante do produto faz uma alegação associada à saúde. Em quatro países, a nicotina é classificada como um veneno controlado ou substâncias perigosas (Austrália, Brunei Darussalam, República Tcheca e Malásia). Brunei Darussalam classifica o líquido de nicotina como um veneno se a concentração de nicotina está acima de 7,5%. Em 37 países, os cigarros eletrônicos podem atender a várias classificações de produtos. Por exemplo, na Tailândia, esses produtos podem ser classificados como cigarros eletrônicos, medicamentos ou produtos que imitam o tabaco, dependendo da regulamentação aplicada <sup>(42)</sup>.

### **Domínio (s) da política de regulamentação de cigarros eletrônicos <sup>(42)</sup>**

A equipe de estudo identificou os seguintes domínios de regulamentação incluindo proibições de produtos ou restrições relacionadas ao E-cigarette: fabricação, distribuição, importação, venda, incluindo onde as vendas são permitidas e a idade mínima para compra, restrições de uso, incluindo locais públicos sem vapores, publicidade, promoção e patrocínio, tributação, marca registrada, saúde rotulagem de advertência, ingredientes / sabores, segurança / higiene, relatórios / notificação, volume / concentração de nicotina e segurança de embalagem para crianças <sup>(42)</sup>.

A venda de cigarros eletrônicos é proibida em 25 países; a autorização de mercado é necessária em 17 outros países. Em países que permitem a venda de cigarros eletrônicos, políticas de idade mínima para compra são comuns. Existem 23 países com políticas que são consistentes com a idade de compra de cigarros combustíveis que tem 18 anos em; 19 anos na República da Coreia e 21 anos em Honduras <sup>(42)</sup>.

O uso de cigarro eletrônico é proibido em espaços públicos fechados, como bares, restaurantes e outros locais de trabalho em 25 países. Publicidade e promoção de cigarros eletrônicos são proibidas em 35 países; alguns países não tinham publicidade explícita e proibições de promoção, mas afirmam que tais proibições são inerentes à suas proibições à venda, incluindo Argentina e Austrália<sup>(42)</sup>.

Identificamos 14 países que exigem que os cigarros eletrônicos tenham um certificado e 13 que regulam ingredientes e sabores que podem ser usados em e-cigarros. As concentrações de nicotina não podem exceder 20 mg / mL de E-líquido em 14 países. Padrões de segurança infantil para e-cigarros e / ou e-líquido garrafas são exigidos em 11 países. Padrões de fabricação para cigarros eletrônicos comercializados como medicamentos são exigidos em 13 países<sup>(42)</sup>.

Regulamentos sobre a importação de cigarros eletrônicos estão disponíveis em 14 países. A distribuição de cigarros eletrônicos comercializados como medicamentos são regulamentados em 21 países. Itália, Letônia, Portugal, República da Coreia, Togo e Reino Unido aplicam um imposto aos cigarros

eletrônicos. Fabricantes / varejistas são obrigados a notificar a autoridade apropriada antes da comercialização de cigarros eletrônicos em 13 países. Certos padrões de segurança (por exemplo, usando materiais / produtos químicos de alta qualidade) são necessários para cigarros eletrônicos ou E-líquidos em 26 países. Venezuela proíbe o registro de cigarros eletrônicos como marca / patente <sup>(42)</sup>.

Em quarenta e cinco países, a idade mínima para a compra de cigarros eletrônicos é semelhante à dos cigarros tradicionais do país. A idade mínima para a compra é 18 anos na Áustria, Bélgica, Bulgária, Canadá, Costa Rica, Croácia, Chipre, Dinamarca, Equador, Inglaterra, Estônia, Fiji, Finlândia, França, Geórgia, Alemanha, Grécia, Islândia, Israel, Itália, República Democrática Popular do Laos, Lituânia, Luxemburgo, Malásia, Maldivas, Moldávia, Holanda, Nova Zelândia, Noruega, Polônia, Portugal, Escócia, Eslovênia, Suécia, Tadjiquistão, Togo, Ucrânia, Estados Unidos e Vietnã; 19 anos na República da Coreia e na Turquia; e 21 anos em Honduras, Palau e Filipinas <sup>(43)</sup>.

Regulamentação do produto (volume / concentração de nicotina, segurança / higiene, ingredientes / sabores): 35 países regulam a concentração / volume de nicotina; 33 países proíbem o uso de ingredientes prejudiciais (exceto nicotina) em E-líquidos; 33 países regulam a qualidade do conteúdo do E-líquidos, exigem avaliação de segurança e qualidade ou regulam os sabores do E-líquidos; Trinta e cinco países regulam a quantidade (concentração / volume) de nicotina em E-líquidos (Áustria, Bélgica, Bulgária, Canadá, Croácia, Chipre, República Tcheca, Dinamarca, Inglaterra, Estônia, Finlândia, França, Alemanha, Grécia, Islândia, Irlanda, Israel, Itália, Letônia, Lituânia, Luxemburgo, Malta, Moldávia, Holanda, Irlanda do Norte, Polônia, Portugal, Romênia, Arábia Saudita, Escócia, Eslováquia, Eslovênia, Espanha, Suécia e País de Gales) <sup>(43)</sup>.

Trinta e três países não permitem o uso de ingredientes (além da nicotina) que representam um risco para a saúde humana na forma aquecida ou não aquecida em E-líquidos contendo nicotina (Áustria, Bélgica, Bulgária, Canadá, Croácia, Chipre, República Tcheca, Dinamarca, Inglaterra, Estônia, Finlândia, França, Alemanha, Grécia, Irlanda, Itália, Letônia, Lituânia, Luxemburgo, Malta,



Moldávia, Holanda, Irlanda do Norte, Filipinas, Polônia, Portugal, Romênia, Escócia, Eslováquia, Eslovênia, Espanha, Suécia e País de Gales) <sup>(43)</sup>.

Trinta e três países regulamentam a qualidade da nicotina e outros ingredientes usados para fabricar o E-líquidos; exigir que os produtos sejam aprovados na avaliação de segurança e qualidade; ou regular sabores que podem ser usados em E-líquidos (Áustria, Bélgica, Bulgária, Canadá, Croácia, Chipre, República Tcheca, Dinamarca, Inglaterra, Estônia, Finlândia, França, Alemanha, Grécia, Irlanda, Itália, Letônia, Lituânia, Luxemburgo, Malta, Moldávia, Holanda, Irlanda do Norte, Polônia, Portugal, Romênia, Arábia Saudita, Escócia, Eslováquia, Eslovênia, Espanha, Suécia e País de Gales) <sup>(43)</sup>.

#### Relatório / notificação

35 países exigem notificação pré-marketing e relatório anual de venda de cigarros eletrônicos; Trinta e cinco países têm regulamentos que exigem que os fabricantes / varejistas notifiquem a autoridade competente antes de introduzir os cigarros eletrônicos no mercado, bem como apresentem um relatório anual de vendas e outras informações específicas (Áustria, Bélgica, Bulgária, Croácia, Chipre, República Tcheca, Dinamarca, Inglaterra, Estônia, Finlândia, França, Alemanha, Grécia, Irlanda, Itália, Letônia, Lituânia, Luxemburgo, Malta, Moldávia, Holanda, Irlanda do Norte, Palau, Filipinas, Polônia, Portugal, Romênia, Escócia, Eslováquia, Eslovênia, Espanha, Suécia, Estados Unidos e País de Gales) <sup>(43)</sup>.

#### Classificação de produtos

Os países classificam os cigarros eletrônicos como produtos do tabaco (ou produtos de imitação / derivados / substitutos), produtos medicinais / farmacêuticos, produtos de consumo, sistemas eletrônicos de liberação de nicotina (ENDS) / cigarros eletrônicos ou venenos <sup>(43)</sup>.

Dezoito países classificam ou regulamentam os cigarros eletrônicos como produtos de consumo, dispositivos ou produtos combinados (Austrália, Canadá, Inglaterra, França, Alemanha, Grécia, Hungria, Islândia, Indonésia, Irlanda, Moldávia, Irlanda do Norte, República da Coreia, Escócia, Suíça, Estados

Unidos, Venezuela e País de Gales). A Hungria regula os cigarros eletrônicos principalmente como bens de consumo <sup>(43)</sup>.

Setenta países referem-se aos cigarros eletrônicos como DEFs / cigarros eletrônicos ou produtos vaping (Argentina, Áustria, Azerbaijão, Bahrain, Barbados, Bélgica, Brasil, Bulgária, Camboja, Canadá, Costa Rica, Croácia, Chipre, República Tcheca, Dinamarca, Equador, El Salvador, Inglaterra, Estônia, Fiji, Finlândia, França, Gâmbia, Geórgia, Alemanha, Grécia, Irlanda, Israel, Itália, Jamaica, Jordânia, Kuwait, República Democrática do Laos, Letônia, Líbano, Lituânia, Luxemburgo, Malta, Moldávia, Nepal, Holanda, Irlanda do Norte, Noruega, Omã, Panamá, Paraguai, Polônia, Portugal, Qatar, Romênia, Arábia Saudita, Escócia, Sérvia, Eslováquia, Eslovênia, Espanha, Sri Lanka, Suriname, Suécia, Suíça, República Árabe Síria, Tajiquistão, Tailândia, Timor-Leste, Turquia, Turcomenistão, Uganda, Ucrânia, Emirados Árabes Unidos, Uruguai e País de Gales) <sup>(43)</sup>.

Vinte e quatro países regulamentam os cigarros eletrônicos que fazem uma alegação de cessação e / ou contêm um limite específico de nicotina como medicamentos / drogas / dispositivos médicos (Áustria, Bélgica, Canadá, Chile, Dinamarca, Inglaterra, Estônia, Finlândia, França, Islândia, Irlanda, Jamaica, Japão, Irlanda do Norte, Noruega, Filipinas, Escócia, África do Sul, Suécia, Tailândia, Estados Unidos, Venezuela e País de Gales) <sup>(43)</sup>.

Cinquenta e sete países classificam ou regulamentam os cigarros eletrônicos (em sua totalidade ou apenas algumas dimensões de venda, propaganda, uso, etc.) como produtos do tabaco, produtos relacionados ao tabaco, imitação do tabaco, derivados do tabaco ou substitutos do tabaco (Argentina, Áustria, Azerbaijão, Bahrain, Brasil, Brunei Darussalam, Bulgária, Colômbia, Costa Rica, Croácia, Equador, Inglaterra, Estônia, Finlândia, Geórgia, Alemanha, Grécia, Honduras, Indonésia, Irã, Itália, Letônia, Lituânia, Maldivas, Malta, Maurício, México, Moldávia, Nepal, Holanda, Nova Zelândia, Nicarágua, Irlanda do Norte, Noruega, Palau, Panamá, Paraguai, Polônia, República da Coreia, Romênia, Escócia, Senegal, Seychelles, Cingapura, Eslováquia, Eslovênia, Espanha,

Suécia, Tadjiquistão, Tailândia, Togo, Turquia, Turcomenistão, Estados Unidos, Venezuela, Vietnã e País de Gales) <sup>(43)</sup>.

Quatro países regulamentam a nicotina como venenos ou substâncias perigosas (Austrália, Bélgica e Malásia) e Brunei classifica a nicotina líquida como venenos se a concentração de nicotina estiver acima de 7,5% <sup>(43)</sup>.

#### Mecanismos Regulatórios <sup>(43)</sup>

Os países usam uma variedade de mecanismos regulatórios para regulamentar ou proibir os cigarros eletrônicos. Eles incluem o seguinte:

- Lei; decreto; resolução; circular; notificação
- Legislação alterada
- Legislação Existente
- Qualquer combinação desses mecanismos

A tabela a seguir tem um resumo das ações regulatórias em vários países. Os nomes dos países não foram versados para o idioma português para não eliminar o “link” que remete o leitor a maiores detalhes e endereços eletrônicos relacionados e disponíveis a cada país de interesse <sup>(43)</sup>.

<u>Argentina</u>	Uma decisão proíbe a venda, propaganda, distribuição e importação de cigarros eletrônicos. Um decreto os classificou como produtos do tabaco, portanto, o uso é inerentemente proibido em espaços / transportes públicos fechados pela lei nacional de controle do tabaco.
<u>Australia</u>	Uma lei classifica a nicotina como um veneno restrito se não for usada para fins terapêuticos. Os cigarros eletrônicos sem nicotina são classificados como produtos de consumo legais.
<u>Austria</u>	Os cigarros eletrônicos podem ser classificados como medicamentos se forem comercializados com alegações de medicamentos e, portanto, regulamentados pela Lei de Medicamentos da Áustria, ou como produtos relacionados ao tabaco e regulamentados pela Lei de Proteção ao Tabaco e Não Fumadores de 2019. Cigarros eletrônicos comercializados com as alegações de medicamentos devem ser solicitadas para fazê-lo e cumprir as restrições à venda, marketing, publicidade, distribuição, importação e fabricação contidas na Lei Austríaca de Medicamentos. A partir de 1º de janeiro de 2019, a venda

	(incluindo a venda à distância) de cigarros eletrônicos para menores (menores de 18 anos) é proibida.
<u>Azerbaijan</u>	Os cigarros eletrônicos são regulamentados como produtos do tabaco. Existem restrições ao uso em locais públicos.
<u>Bahrain</u>	O Bahrein recentemente permitiu a venda de cigarros eletrônicos. Mais detalhes serão publicados quando disponíveis.
<u>Barbados</u>	O Health Service Amendment Bill 2017, que classifica os cigarros eletrônicos como dispositivos eletrônicos para fumar, estende a proibição de fumar aos cigarros eletrônicos.
<u>Belgium</u>	O Decreto Real sobre a Fabricação e a Comercialização de Cigarros Eletrônicos contém a exigência de notificar o Serviço (a Direção-Geral de Animais, Plantas e Alimentos do Serviço Público Federal de Saúde Pública, Segurança da Cadeia Alimentar e Meio Ambiente) antes de introduzir um produto no O mercado e a notificação exigem conformidade com uma série de especificações do produto, incluindo avisos nas embalagens. Os fabricantes ou importadores também devem enviar um relatório anual contendo o volume de vendas e informações de mercado ao Ministério Federal da Saúde, conforme especificado na lei. A venda de cigarros eletrônicos a menores de 18 anos é proibida.
<u>Brazil</u>	Classificado como produtos do tabaco. Uma resolução proíbe a venda, propaganda, distribuição e importação de cigarros eletrônicos. Como os produtos do tabaco, seu uso em locais públicos e transporte público é proibido por uma resolução.
<u>Brunei Darussalam</u>	Classificado como produtos de imitação do tabaco. A Ordem do Tabaco proíbe a venda, oferta para venda ou importação de itens que imitem produtos do tabaco.
<u>Bulgaria</u>	Os cigarros eletrônicos são regulamentados pelo Decreto 89 (para promulgar a Lei de Alteração e Complementação da Lei do Tabaco e Produtos do Tabaco), que contém a obrigação de notificar o Ministério da Economia antes da introdução de um produto no mercado e a notificação exige o cumprimento de um gama de especificações do produto, incluindo avisos nas embalagens. Os fabricantes ou importadores também devem apresentar um relatório anual ao Ministério da Economia, conforme especificado na lei. É proibida a venda e fornecimento de e-cigarros a menores (menores de 18 anos). A venda à distância transfronteiriça de cigarros eletrônicos é proibida.
<u>Cambodia</u>	Classificados como e-cigarros por uma circular que proíbe sua venda, importação e uso.

<u>Canada</u>	Os cigarros eletrônicos (independentemente do conteúdo de nicotina) são regulamentados como produtos de vaporização sob a Lei de Tabaco e Produtos de vaporização (TVPA).
<u>Chile</u>	Os cigarros eletrônicos que contêm nicotina são classificados como medicamentos de acordo com uma resolução.
<u>Colombia</u>	A lei de controle do tabaco classifica esses produtos como imitações do tabaco, proibindo a venda, fabricação e marketing / publicidade. O uso desses produtos é proibido em locais públicos fechados e em transporte público.
<u>Costa Rica</u>	Referido como DEFs em um decreto e classificado como produtos do tabaco. Os importadores e / ou fabricantes devem apresentar anualmente uma declaração juramentada ao Ministério da Saúde declarando as informações solicitadas sobre as emissões e ingredientes.
<u>Croatia</u>	Uso de tabaco e produtos relacionados de 10 de maio de 2017, que contém a obrigação de notificar o Ministério da Saúde antes de introduzir um produto no mercado.
<u>Cyprus</u>	Os cigarros eletrônicos que contêm nicotina são regulamentados pela Lei de Proteção à Saúde (Lei de Controle do Tabaco) de 2017 e os Regulamentos de Proteção à Saúde (Controle do Tabaco) de 2017, que exigem notificações específicas e obrigações de relatórios para fabricantes e importadores, bem como o cumprimento de uma gama de especificações do produto, incluindo avisos nas embalagens. Os cigarros eletrônicos não podem ser usados em veículos particulares com a presença de uma mulher grávida ou menor de 18 anos.
<u>Czech Republic</u>	O Decreto nº 37/2017 regulamenta os cigarros eletrônicos que contêm nicotina.
<u>Denmark</u>	Os cigarros eletrônicos serão regulamentados como medicamentos ao abrigo da Lei de Medicamentos da Dinamarca se forem comercializados como produtos para a prevenção ou tratamento de doenças, por ex. dependência e cessação da nicotina.
<u>Ecuador</u>	Classificado como DEFs por decreto. A idade mínima para compra é 18 anos. A publicidade é restrita a locais acessados exclusivamente por adultos. A lei de controle do tabaco proíbe o uso em espaços / transportes públicos.

<u>Egypt</u>	O Ministério da Saúde atualmente proíbe a venda de cigarros eletrônicos.
<u>El Salvador</u>	Classificado como cigarro eletrônico. Uso proibido em locais públicos onde os produtos do tabaco e seus derivados são proibidos.
<u>England</u>	Os cigarros eletrônicos podem ser colocados no mercado como medicamentos ou como produtos de consumo. Aqueles que buscam a aprovação de medicamentos passam pelo processo de licenciamento padrão.
<u>Estonia</u>	Os cigarros eletrônicos são classificados como produtos relacionados ao tabaco e regulamentados pela Lei do Tabaco de 2016. Os cigarros eletrônicos também podem ser classificados / colocados no mercado como medicamentos (Lei dos Dispositivos Médicos).
<u>Fiji</u>	Um decreto de controle do tabagismo (alteração) se aplica a cigarros eletrônicos contendo e não nicotina. Os cigarros eletrônicos não podem ser vendidos a menores (menores de 18 anos), anunciados ou usados em transporte público e em determinados locais públicos fechados.
<u>Finland</u>	Os cigarros eletrônicos são classificados como produtos relacionados ao tabaco (cigarros eletrônicos de uso único sem nicotina são classificados como substitutos do tabaco) e regulamentados pela Lei do Tabaco de 2016.
<u>France</u>	Os cigarros eletrônicos podem ser colocados no mercado como medicamentos ou como produtos de consumo.
<u>Gambia</u>	Classificados como sistemas eletrônicos de liberação de nicotina. A venda, oferta para venda, posse, distribuição, importação de cigarros eletrônicos contendo e não nicotina são proibidas.
<u>Georgia</u>	Os cigarros eletrônicos contendo nicotina ou dispositivos semelhantes de liberação de nicotina são classificados e regulamentados como produtos do tabaco de acordo com a Lei sobre Controle do Tabaco.
<u>Germany</u>	Os cigarros eletrônicos contendo nicotina são classificados como produtos relacionados ao tabaco e regulamentados pela lei do Governo

<u>Greece</u>	<p>Federal sobre a Implementação da Diretiva de Produtos do Tabaco e Produtos Relacionados. Os cigarros eletrônicos de nicotina são considerados produtos de consumo.</p> <p>Os cigarros eletrônicos sem nicotina são classificados como produtos de consumo do tabaco e, como tal, a sua distribuição é proibida de acordo com a Lei 3730/2008 (Diário do Governo 262 A 23/12/2008) que requer aprovação prévia do Ministério da Saúde. Os cigarros eletrônicos que contêm nicotina são classificados como produtos relacionados ao tabaco e regulamentados pela Lei 4419/2016.</p>
<u>Honduras</u>	<p>Um decreto classificou os cigarros eletrônicos como produtos derivados do tabaco, portanto, sujeitos às leis de controle do tabaco. A idade mínima para compra é 21 anos.</p>
<u>Hungary</u>	<p>Classificados como produtos de consumo. A autorização de comercialização é necessária para a venda. A venda é permitida em tabacarias.</p>
<u>Iceland</u>	<p>A Lei sobre cigarros eletrônicos e recargas para cigarros eletrônicos, nº 87/2018 harmonizou os regulamentos da diretiva 2014/40 da UE sobre cigarros eletrônicos e entrou em vigor em 1º de março de 2019.</p>
<u>India</u>	<p>A produção, fabricação, importação, exportação, transporte, venda e distribuição de cigarros eletrônicos estão proibidos. A lei proíbe a publicidade direta e indireta e a promoção de e-cigarros.</p>
<u>Indonesia</u>	<p>Os cigarros eletrônicos que contêm nicotina são considerados "outro tabaco processado" ou produtos que contêm "extrato e essência de tabaco". No entanto, o equipamento utilizado no consumo de e-líquido, bem como os e-cigarros sem nicotina, são considerados produtos de consumo.</p>
<u>Iran (Islamic Republic of)</u>	<p>Os cigarros eletrônicos são classificados como "meios e instrumentos de consumo de tabaco" pelas diretrizes executivas da cláusula A, Artigo 2 da Lei Abrangente de Controle do Combate ao Combate ao Tabaco (2014)</p>
<u>Ireland</u>	<p>Os cigarros eletrônicos sem nicotina são regulamentados como produtos de consumo, enquanto os cigarros eletrônicos e recargas contendo nicotina são regulamentados pelos Regulamentos da União Europeia (Fabricação, Apresentação e Venda de Tabaco e Produtos Relacionados) 2016 (SI Nº 271 de 2016), que transpõe a Diretiva relativa aos produtos do tabaco 2014/40 / UE.</p>
<u>Israel</u>	<p>Os Regulamentos para Farmacêuticos (Condições para Fabricação, Importação e Comercialização de Cigarros Eletrônicos, Cartuchos e Enchimentos) 1972-2019 proíbe a fabricação, importação e venda de cigarros eletrônicos com concentração de nicotina superior a 20mg / mL. Ele também requer que os cartuchos de E-líquidos possuam um mecanismo de segurança para crianças.</p>

<u>Italy</u>	Os cigarros eletrônicos são classificados como produtos relacionados ao tabaco e regulamentados por um decreto legislativo.
<u>Jamaica</u>	Os cigarros eletrônicos que contêm nicotina são classificados como medicamentos ao abrigo do Food and Drugs Act. Como tal, devem ser registados antes de poderem ser importados (nenhuma aprovação foi concedida para estes produtos até à data).
<u>Japan</u>	Os cigarros eletrônicos sem nicotina não estão sendo regulamentados atualmente. No entanto, os cigarros eletrônicos que contêm nicotina são classificados como medicamentos e são regulamentados pela lei de assuntos farmacêuticos japonesa.
<u>Jordan</u>	Jordan recentemente permitiu a venda de e-cigarros. Mais detalhes serão publicados quando disponíveis.
<u>Kuwait</u>	A venda e comercialização de cigarros eletrônicos é proibida de acordo com uma decisão dos ministros da saúde dos países do Golfo.
<u>Lao People's Democratic Republic</u>	Um aviso (nº 1297 / PMO) datado de 13 de agosto de 2018 e emitido pelo gabinete do Primeiro-Ministro, proíbe a importação, distribuição, venda e consumo de cigarros eletrônicos.
<u>Latvia</u>	Os cigarros eletrônicos são descritos como “dispositivos eletrônicos para fumar”.
<u>Lebanon</u>	Uma decisão proíbe a importação e comercialização de todos os tipos de e-cigarros e ordena a retirada de todos os e-cigarros do mercado libanês.
<u>Lithuania</u>	Os cigarros eletrônicos são classificados como produtos relacionados ao tabaco e regulamentados pela Lei de Controle de Tabaco, Produtos de Tabaco e Produtos Relacionados de 2016.
<u>Luxembourg</u>	Os cigarros eletrônicos são regulamentados pela Lei de 13 de junho de 2017, que transpõe a Diretiva 2014/40 / UE, que altera a lei alterada de 11 de agosto de 2006 sobre o controlo do tabaco.



<u>Malaysia</u>	A nicotina é classificada como um veneno de classe C de acordo com a Lei de Venenos e Regulamentos de Controle de Drogas e Cosméticos. Os dispositivos sem nicotina são classificados como eletrodomésticos.
<u>Maldives</u>	Os cigarros eletrônicos são regulamentados como produtos do tabaco (que é definido como qualquer produto que contenha tabaco ou seus extratos em qualquer forma) de acordo com a Lei de Controle do Tabaco (Lei 15/2010).
<u>Malta</u>	A fabricação, apresentação e venda de cigarros eletrônicos são regulamentadas pela Legislação Subsidiária 315.10, Regulamentações de Fabricação, Apresentação e Venda de Tabaco e Produtos Relacionados, promulgada sob a Lei do Tabaco (Controle de Fumo).
<u>Mauritius</u>	Um regulamento de saúde pública proíbe a venda, oferta para venda ou distribuição de produtos que se pareçam com tabaco ou cigarros.
<u>Mexico</u>	A Lei Geral sobre Controle do Tabaco (Lei Geral para o Controle do Tabaco, Artigo 16 (VI)) proíbe a venda, distribuição, exibição, promoção ou fabricação de um objeto que imite um produto do tabaco.
<u>Moldova</u>	Os cigarros eletrônicos sem nicotina são considerados produtos de consumo em teoria. Os cigarros eletrônicos que contêm nicotina são regulamentados pela Lei nº 278 sobre Controle do Tabaco.
<u>Nepal</u>	A Diretriz Regulatória e de Controle de Produtos de Tabaco de 2014 proíbe a venda (incluindo a venda de uma única unidade), publicidade, promoção e patrocínio, importação, fabricação, bem como distribuição e uso de cigarros eletrônicos em locais públicos e transportes.
<u>Netherlands</u>	Os cigarros eletrônicos e líquidos contendo nicotina e não nicotina são regulamentados pela Lei de Produtos Fumadores e Tabaco emendada (e legislação delegada: o Decreto sobre Produtos Básicos de Tabaco e Fumo e a Ordem de Produtos Fumadores e Tabaco). Os fabricantes de cigarros eletrônicos podem optar por solicitar uma licença médica. Se tal licença for concedida, as regras que regem os medicamentos são aplicáveis (e as regras que regem os produtos relacionados com o tabaco já não são aplicáveis). Até agora, nenhuma licença para comercializar cigarros eletrônicos como medicamentos foi concedida nos Países Baixos.
<u>New Zealand</u>	Na sequência de uma decisão do Tribunal Distrital da Nova Zelândia de 2018 no caso Philip Morris vs. Ministério da Saúde, os cigarros eletrônicos fabricados a partir do tabaco são regulamentados pela Lei de Ambientes Livres de Fumaça.
<u>Nicaragua</u>	A lei nacional de controle do tabaco proíbe a venda, importação ou fabricação de objetos que imitem produtos do tabaco.

<u>Northern Ireland</u>	Os cigarros eletrônicos podem ser colocados no mercado como medicamentos ou como produtos de consumo. Aqueles que buscam a aprovação de medicamentos passam pelo processo de licenciamento padrão.
<u>Norway</u>	Os cigarros eletrônicos podem ser classificados como medicamentos ou substitutos do tabaco.
<u>Oman</u>	Uma decisão do Poder Público de Defesa do Consumidor proíbe a venda e comercialização de e-cigarros e dispositivos eletrônicos.
<u>Palau</u>	Os cigarros eletrônicos que contêm nicotina são classificados como produtos do tabaco. Uma licença emitida pelo Ministro das Finanças é necessária para a distribuição, exportação, importação ou fabricação de produtos de tabaco em Palau.
<u>Panama</u>	Um decreto classifica os cigarros eletrônicos como produtos do tabaco. A venda, publicidade, promoção e patrocínio, distribuição e importação de cigarros eletrônicos com ou sem nicotina são proibidos.
<u>Paraguay</u>	Lei nº 5538/2015 classifica os cigarros eletrônicos como produtos do tabaco. O regulamento restringe o uso de cigarros eletrônicos em determinados locais públicos. Decreto nº 4694 estipula um imposto de 16% sobre os cigarros eletrônicos.
<u>Philippines</u>	A Lei 11467 da República das Filipinas estabelece os seguintes incrementos de impostos para bastões de tabaco aquecidos e líquidos eletrônicos. Para o tabaco aquecido, será cobrado um imposto de 25 pesos / vinte maços / unidade, com aumentos de 2,50 pesos / vinte maços / unidade a cada ano até 2023.
<u>Poland</u>	Embora os cigarros eletrônicos sejam considerados uma categoria sui generis de produtos, são regulamentados pela Lei Antitabaco.
<u>Portugal</u>	Os cigarros eletrônicos que contêm nicotina (como todos os produtos do tabaco) são regulamentados pela Lei n.º 37/2007 de 14 de agosto, com a redação prevista na Lei n.º 108/2015 de 26 de agosto.

<u>Qatar</u>	Uma circular proíbe estritamente a venda, distribuição e publicidade de cigarros eletrônicos nas farmácias; outra circular proíbe estritamente sua importação para o país.
<u>Republic of Korea</u>	Os cigarros eletrônicos que não contêm nicotina são considerados produtos de consumo. Os cigarros eletrônicos que contêm nicotina são classificados como produtos do tabaco, pelo que a sua venda é proibida a menores (menores de 19 anos).
<u>Romania</u>	Os cigarros eletrônicos são classificados como produtos relacionados ao tabaco e regulamentados pela Lei no. 201/2016 (estabelecendo as condições de fabricação, apresentação e comercialização de produtos do tabaco e derivados e alterando a Lei nº.
<u>Saudi Arabia</u>	O Decreto Supremo nº 38.621 datado de 07/11/1440 AH (18 de março de 2019), citado pela Autoridade Saudita para Controle de Alimentos e Drogas e Requisitos para Dispositivos Eletrônicos de Fumar, permite a venda de cigarros eletrônicos, desde que atendam a certos critérios, incluindo , mas não se limitando a, requisitos específicos de dispositivo e embalagem (os rótulos de advertência de saúde devem cobrir 65% da frente e do verso da embalagem). Sabores em líquidos de cigarros eletrônicos são parcialmente proibidos. Sabores de frutas e mentol são permitidos, mas cacau, baunilha, café, chá, especiarias, doces, goma de mascar, cola e álcool são proibidos.
<u>Scotland</u>	Os cigarros eletrônicos podem ser colocados no mercado como medicamentos ou como produtos de consumo. Aqueles que buscam a aprovação de medicamentos passam pelo processo de licenciamento padrão.
<u>Senegal</u>	A Lei nº 2014-14 (Relativa à Fabricação, Embalagem, Rotulagem, Venda e Uso de Tabaco) proíbe a propaganda e promoção direta ou indireta de tabaco, produtos do tabaco e derivados do tabaco, que é interpretada como incluindo cigarros eletrônicos. Também proíbe a publicidade de produtos que não sejam do tabaco de uma forma que possa promover produtos do tabaco.
<u>Serbia</u>	A lei de publicidade (Diário Oficial do RS, nº 6/2016) prevê restrições à publicidade, promoção e patrocínio relacionados a e-cigarros, E-líquidos e componentes de e-cigarros.

<u>Seychelles</u>	A Lei de Controle do Tabaco proíbe a fabricação, importação, fornecimento, exibição, distribuição ou venda de produtos de tabaco de imitação.
<u>Singapore</u>	Os cigarros eletrônicos são classificados pela lei de controle do tabaco como produtos de tabaco de imitação, proibindo sua venda, distribuição e importação.
<u>Slovakia</u>	Os cigarros eletrônicos são regulamentados pela Lei de 25 de novembro de 2015 sobre a Fabricação e Rotulagem de Produtos do Tabaco e Produtos Relacionados e a Alteração de Determinadas Leis, que os classifica como produtos relacionados ao tabaco.
<u>Slovenia</u>	Os cigarros eletrônicos são regulamentados pela Lei de Restrição ao Uso de Tabaco ou de Produtos Relacionados ao Tabaco (OUTP), que os classifica como produtos relacionados ao tabaco.
<u>South Africa</u>	Os cigarros eletrônicos que contêm nicotina são regulamentados pelo Conselho de Controle de Medicamentos como medicamentos.
<u>Spain</u>	Os cigarros eletrônicos são definidos como “dispositivos capazes de liberar nicotina” e regulamentados pelo Decreto Real 579/2017.
<u>Sri Lanka</u>	A venda, fabricação ou importação de cigarros eletrônicos que contenham tabaco é proibida.
<u>Suriname</u>	A Lei do Tabaco proíbe a importação, distribuição e venda de cigarros eletrônicos.
<u>Sweden</u>	A Lei sueca sobre o tabaco (1993: 581) e a Lei sobre cigarros eletrônicos e recargas foram fundidos e substituídos pela Lei (2018: 2088) sobre o tabaco e produtos semelhantes.
<u>Switzerland</u>	Uma decisão do Tribunal Administrativo de 24 de abril de 2018 autorizou a venda de cigarros eletrônicos contendo nicotina, desde que

	cumprissem os requisitos técnicos de um país da UE ou do EEE e fossem legalmente comercializados num desses países.
<u>Syrian Arab Republic</u>	A fabricação, manuseio, venda, compra e uso de cigarros eletrônicos são proibidos pela Circular do Ministério da Administração Local nº 12/16 de 29 de novembro de 2009.
<u>Tajikistan</u>	Os cigarros eletrônicos são classificados como produtos do tabaco de acordo com a Lei de Limitação do Uso de Produtos do Tabaco.
<u>Thailand</u>	Os cigarros eletrônicos são proibidos por vários mecanismos regulatórios. A Lei de Medicamentos proíbe a fabricação, venda e importação de medicamentos modernos.
<u>Timor-Leste</u>	Decreto-Lei nº 14/2016 de 8 de junho proíbe a venda, importação ou propaganda de e-cigarros e acessórios relacionados. É proibido fumar, o que inclui o uso de cigarros eletrônicos, em locais públicos.
<u>Togo</u>	A lei de controle do tabagismo classifica os cigarros eletrônicos que contêm nicotina como produtos derivados.
<u>Turkey</u>	O Ministério da Saúde emitiu uma circular (não disponível online) indicando que a venda e importação de cigarros eletrônicos e dispositivos relacionados estão proibidas.
<u>Turkmenistan</u>	Os cigarros eletrônicos são classificados como produtos do tabaco.
<u>Uganda</u>	Classificados como sistemas eletrônicos de liberação de nicotina. A venda, oferta para venda, distribuição, importação, fabricação ou processamento de cigarros eletrônicos contendo e não nicotina são proibidos.
<u>Ukraine</u>	Uma lei classifica esses produtos como e-cigarros e proíbe seu uso em espaços / transportes públicos, com exceção de áreas designadas.

<u>United Arab Emirates</u>	Os Emirados Árabes Unidos permitiram recentemente a venda de cigarros eletrônicos. Mais detalhes serão publicados quando disponíveis.
<u>United Kingdom</u>	Encontre mais informações na página de país da Inglaterra, Irlanda do Norte, Escócia e País de Gales
<u>United States</u>	A Food and Drug Administration (FDA) dos EUA classifica os cigarros eletrônicos e outros sistemas eletrônicos de liberação de nicotina (ENDS) como produtos de tabaco, exceto nos casos em que são comercializados como drogas, dispositivos ou produtos combinados (por exemplo, como um produto terapêutico para ajudar as pessoas parar de fumar). O FDA dos EUA regula a venda, publicidade, promoção, distribuição, fabricação, importação, embalagem e rotulagem de cigarros eletrônicos classificados como produtos de tabaco com base nas leis estabelecidas na Lei de Controle do Tabaco e na Lei de Alimentos, Medicamentos e Cosméticos.
<u>Uruguay</u>	A venda, importação, registro de marca / patente e promoção de cigarros eletrônicos com e sem nicotina são expressamente proibidos por uma emenda / decreto.
<u>Venezuela (Bolivarian Republic of Venezuela)</u>	As empresas que desejam importar cigarros eletrônicos devem indicar se o produto deve ser classificado como medicamento, bem de consumo ou derivado do tabaco. * Se regulamentado como um derivado do tabaco, os cigarros eletrônicos não podem ser vendidos a menores, anunciados / promovidos ou usados em espaços públicos ou transporte, conforme ditado pela lei de controle do tabaco. Se indicados como medicamentos ou produtos de consumo, devem ser submetidos a extensos ensaios clínicos como outras terapias de reposição de nicotina antes de serem vendidos, promovidos, distribuídos ou usados.
<u>Viet Nam</u>	E-cigarettes may be brought to market either as medicines or as consumer products. Those seeking medicines approval undergo the standard licensing process.
<u>Wales</u>	Os cigarros eletrônicos podem ser colocados no mercado como medicamentos ou como produtos de consumo. Aqueles que buscam a aprovação de medicamentos passam pelo processo de licenciamento padrão.

Tabela <sup>(43)</sup>: Country Laws Regulating E-cigarettes. Adaptada de: <https://globaltobaccocontrol.org/e-cigarette/domain-classification>

**Países que regulamentam produtos de tabaco aquecido, junho de 2020** <sup>(44)</sup>

O resumo a seguir é baseado no feedback do Ministério da Saúde e especialistas em políticas de controle do tabaco em jurisdições onde estamos monitorando as políticas de cigarros eletrônicos em nível de país. As informações foram atualizadas em 19 de novembro de 2018 e estão sujeitas a alterações <sup>(44 44)</sup>.

**Resumo da política por país** <sup>(44)</sup>

- Argentina: Produtos de tabaco aquecidos não são regulamentados.;
- Azerbaijão: Produtos de tabaco aquecidos não são regulamentados.;
- Bahrain: Produtos de tabaco aquecidos não são regulamentados.;
- Bélgica: A Diretiva de Produtos do Tabaco da UE é aplicada aos produtos do tabaco aquecidos. Os regulamentos de rotulagem e advertências de saúde para produtos de tabaco aquecidos são os mesmos que para cigarros. Os produtos do tabaco aquecidos são notificados às autoridades belgas 6 meses antes da sua introdução no mercado. Até agora, apenas um produto (Heets) foi notificado, mas ainda não está no mercado. Além disso, a Bélgica tributa os produtos de tabaco aquecidos sob a classificação “outros produtos de tabaco para fumar”;
- Brunei Darussalam: Os produtos de tabaco aquecidos são regulamentados como produtos de tabaco, de acordo com a Seção 3 da Ordem do Tabaco, que regulamenta todos os produtos de tabaco que são destinados, rotulados ou descritos como adequados para inalação, mastigação ou qualquer uso oral que não seja fumar.;
- Canadá: Produtos de tabaco aquecidos são regulamentados como produtos de tabaco sob a Lei de Produtos de Tabaco e Vaping que regula a fabricação, venda, rotulagem e promoção de produtos de tabaco e vaporização.;
- Chipre: A Diretiva de Produtos do Tabaco da UE (especificamente o Artigo 19 sobre novos produtos do tabaco), conforme transposta pela Lei de Proteção da Saúde (Controle do Tabaco) de 2017, é aplicada aos produtos do tabaco aquecidos. Existem disposições sobre relatórios / notificações e rotulagem de advertências de saúde.;

- Equador: Os produtos de tabaco aquecidos são regulamentados da mesma forma que os cigarros eletrônicos e outros produtos do tabaco, de acordo com o Artigo 1 dos Regulamentos de Controle do Tabaco (LORCT). O tabaco aquecido está sujeito a um imposto Ad valorem de 150%;
- Inglaterra: A Diretiva de Produtos do Tabaco da UE (especificamente o Artigo 19 sobre novos produtos do tabaco) é aplicada aos produtos do tabaco aquecidos. Existem disposições sobre relatórios / notificações e rotulagem de advertências de saúde. Produtos de tabaco aquecidos são notificados à Public Health England (PHE) como a autoridade competente para produtos de tabaco. Até agora, apenas dois produtos (iQOS e IFuse) foram devidamente notificados. A DPT da UE foi transposta para a legislação do Reino Unido por meio das Regulamentações do Tabaco e Produtos Relacionados;
- Fiji: Os produtos de tabaco aquecidos são regulamentados da mesma forma que os cigarros eletrônicos. Veja o link para um resumo da regulamentação do cigarro eletrônico de Fiji;
- Finlândia: Produtos de tabaco aquecidos não são regulamentados;
- França: A Diretiva de Produtos do Tabaco da UE (especificamente o Artigo 19 sobre novos produtos do tabaco) é aplicada aos produtos do tabaco aquecidos. Existem disposições sobre relatórios / notificações e rotulagem de advertências de saúde. Além disso, a França tributa produtos de tabaco aquecidos com a classificação “Autres tabacs à fumer” (“Outros produtos fumígenos”);
- Geórgia: O uso de produtos de tabaco aquecidos em locais públicos e transporte é proibido, assim como a publicidade e promoção desses produtos, de acordo com a Lei da Geórgia sobre Controle do Tabaco;
- Alemanha: A regulamentação dos produtos de tabaco aquecidos não é clara. No entanto, os produtos de tabaco aquecidos são tributados como cachimbos;
- Islândia: Produtos de tabaco aquecidos não são regulamentados;
- Indonésia: A regulamentação dos produtos de tabaco aquecidos não é clara.
- Irã: A importação, produção e venda de produtos de tabaco aquecidos estão proibidas;



- Irlanda: Produtos de tabaco aquecidos devem estar em conformidade com a legislação de controle do tabaco existente;
- Israel: Produtos de tabaco aquecidos são regulamentados como produtos de tabaco. O Comitê de Finanças votou para promulgar e implementar uma nova ordem tributária para produtos de tabaco aquecidos, tributando assim os bastões de tabaco aquecidos (HEETS) da mesma forma que os cigarros;
- Itália: Os produtos de tabaco aquecidos podem ser regulamentados pela Lei 188/2014 como produtos do tabaco sem fumaça “tabacchi da inalazione senza combustion” (“produto do tabaco para inalação sem combustão”). Além disso, a Diretiva de Produtos do Tabaco da UE (especificamente o Artigo 19 sobre novos produtos do tabaco), conforme transposta pela lei italiana n.6 / 2016, pode ser aplicada aos produtos do tabaco aquecidos. Existem disposições sobre relatórios / notificações e rotulagem de advertências de saúde, dependendo de como são classificados (ou seja, como novos produtos de tabaco ou tabaco sem fumaça);
- Jamaica: Os produtos de tabaco aquecidos são regulamentados como produtos do tabaco de acordo com os regulamentos de Saúde Pública (Controle do Tabaco) (Alteração) de 2014;
- Japão: Os produtos de tabaco aquecidos são regulamentados pela Lei de Promoção da Saúde, conforme alterada. Como fumar é definido como incluindo fumaça / vapor de tabaco queimado ou aquecido, os produtos de tabaco aquecido devem ser incluídos na proibição de fumar que as emendas estipulam. Fumar é totalmente proibido nas instalações do Tipo A: escolas, hospitais, instalações infantis, instalações governamentais, carros de passageiros e aviões; no entanto, na prática, o uso de produtos de tabaco aquecidos é permitido em instalações do Tipo B (ou seja, outros locais públicos, incluindo restaurantes e navios e trens de passageiros).
- Lao: Não está claro se os produtos de tabaco aquecidos não são regulamentados pelo Aviso nº 1297 / PMO;
- Luxemburgo: A Diretiva de Produtos do Tabaco da UE (especificamente o Artigo 19 sobre novos produtos do tabaco) é aplicada aos produtos do tabaco aquecidos. Existem disposições sobre relatórios / notificações e rotulagem de advertências de saúde;

- Malásia: Produtos de tabaco aquecidos são regulamentados pelo Regulamento de Controle de Produtos de Tabaco (Alteração) 2015, onde fumar é definido como inalar e expelir a fumaça ou vapor de qualquer produto de tabaco e inclui a detenção ou controle de qualquer produto de tabaco aceso, aquecido ou vaporizado;
- Maldivas: Produtos de tabaco aquecidos são regulamentados como produtos de tabaco (que é definido como qualquer produto que contenha tabaco ou seus extratos em qualquer forma) de acordo com a Lei de Controle do Tabaco (Lei 15/2010). A Lei de Controle do Tabaco exige que os produtos do tabaco não vendidos anteriormente nas Maldivas ou introduzidos no mercado das Maldivas obtenham a aprovação do Ministério da Saúde. A venda a menores de 18 anos é proibida, assim como a venda por meio de máquinas de venda automática, correio, internet ou serviço automatizado onde a idade não pode ser verificada;
- Malta: Como os produtos de tabaco aquecidos estão sendo classificados pelos fabricantes como produtos de tabaco sem fumaça, eles estão sujeitos ao Aviso Legal 67 que proíbe a importação, fabricação, venda, etc. de qualquer produto de tabaco sem fumaça;
- México: Produtos de tabaco aquecidos não são regulamentados;
- Moldova: Produtos de tabaco aquecidos são regulamentados como novos produtos de tabaco e são regulamentados pela Lei de Produtos de Tabaco;
- Nepal: Produtos de tabaco aquecidos são regulamentados como produtos de tabaco e seu uso é definido como “consumo de um produto de tabaco” pela Lei de Produtos de Tabaco (Controle e Regulamentação) de 2010;
- Países Baixos: A Diretiva de Produtos do Tabaco da UE (especificamente o Artigo 19 sobre novos produtos do tabaco) é aplicada aos produtos do tabaco aquecidos. Existem disposições sobre relatórios / notificações e rotulagem de advertências de saúde;
- Nova Zelândia: Uma decisão do Tribunal Distrital da Nova Zelândia de 2018 (Philip Morris vs Ministério da Saúde) permite a venda de produtos de tabaco aquecidos de acordo com a Lei de Ambientes Sem Fumaça de 1990. De acordo com a lei, os produtos de tabaco aquecidos não devem ser vendidos ou anunciados para menores (menores de 18 anos). Em uma declaração, o

Ministério da Saúde da Nova Zelândia planeja desenvolver uma estrutura regulatória proporcional ao risco para produtos cobertos pela Lei de Ambientes Livres de Fumaça de 1990, incluindo produtos de tabaco aquecidos;

- Noruega: Produtos de tabaco aquecidos são proibidos na Noruega sob os Regulamentos no. 1044 de 13 de outubro de 1989 sobre a proibição de novos produtos de tabaco e nicotina;
- Paquistão: A regulamentação dos produtos de tabaco aquecidos não é clara;
- Palau: A regulamentação dos produtos de tabaco aquecidos não é clara;
- Panamá: Resolução nº 0953, de 15 de maio de 2018, proíbe a venda de produtos de tabaco aquecidos, inclusive de componentes intrínsecos aos produtos de tabaco aquecidos. Também proíbe o uso em locais onde é proibido fumar;
- Paraguai: A regulamentação dos produtos de tabaco aquecidos não é clara;
- Filipinas: Varas de tabaco aquecidas têm impostos de 25 pesos / pacote de vinte / unidade. O imposto cobrado aumentará 2,50 pesos / vinte maços / unidade a cada ano até 2023. De 2024 em diante, ocorrerá um aumento de 5% do imposto. A partir de 26 de fevereiro de 2020, a importação de produtos de tabaco aquecidos não registrados é proibida. É proibida a venda, distribuição ou publicidade de produtos de tabaco aquecidos a 100 metros de escolas ou locais designados para menores;
- Polônia: O imposto de 1141,29 Zloty polonês por quilograma e 31,41% do preço médio ponderado de venda no varejo de tabaco para fumar é aplicado a produtos de tabaco aquecidos;
- Portugal: A Diretiva de Produtos de Tabaco da UE (especificamente o Artigo 19 sobre novos produtos de tabaco), conforme transposta pela Lei nº 37/2007, é aplicada a produtos de tabaco aquecidos. Existem disposições sobre relatórios / notificações e rotulagem de advertências de saúde. O tabaco aquecido está sujeito ao imposto especial de consumo. A taxa de imposto aplicada é a mesma do tabaco para combustível (que inclui tabaco de corte fino para cigarros de enrolar e outros produtos de tabaco para fumar). Há uma taxa ad valorem de 15% e taxa de 0,080 euros / grama;

- Romênia: A Diretiva de Produtos do Tabaco da UE (especificamente o Artigo 19 sobre novos produtos do tabaco), conforme transposta pela Lei 201/2016, é aplicada aos produtos do tabaco aquecidos. Existem disposições sobre relatórios / notificações e rotulagem de advertências de saúde. O Código Fiscal regula-os em produtos com "impostos especiais de consumo não harmonizados". Todos os outros regulamentos não os definem / incluem de forma alguma. A estrutura fiscal está incluída no Código Fiscal aplicável, Título VIII, impostos especiais de consumo não harmonizados;
- Escócia: A Diretiva de Produtos do Tabaco da UE (especificamente o Artigo 19 sobre novos produtos do tabaco) é aplicada aos produtos do tabaco aquecidos. Existem disposições sobre relatórios / notificações e rotulagem de advertências de saúde. Sua composição deve ser notificada aos laboratórios de referência para aprovação e os produtos devem estar em conformidade com a Diretiva para serem comercializados. Na legislação do Reino Unido e da Escócia, esses produtos não podem ser anunciados ou promovidos e não podem ser exibidos para venda - semelhante aos cigarros;
- Senegal: Os produtos de tabaco aquecidos são regulamentados como derivados do tabaco de acordo com a Lei nº 2014-14 (Relativa à Fabricação, Embalagem, Rotulagem, Venda e Uso de Tabaco);
- Eslovênia: Produtos de tabaco aquecidos são regulamentados pela Lei de Restrição ao Uso de Tabaco ou Lei de Produtos Relacionados ao Tabaco (OUTP) como produtos relacionados ao tabaco;
- África do Sul: Produtos de tabaco aquecidos são considerados e regulamentados como produtos de tabaco de acordo com a Lei de Controle de Produtos de Tabaco 83 de 1993 (conforme emenda);
- Espanha: Os produtos de tabaco aquecidos são regulamentados como novos produtos do tabaco de acordo com o Real Decreto 579/2017, de 9 de junho de 2017. Portanto, a Lei 28/2005 (Medidas Sanitárias Contra o Tabagismo e Regulamentação da Venda, Fornecimento, Consumo e Publicidade de Produtos do Tabaco) que restringe a venda, publicidade, promoção e patrocínio, e uso em locais públicos, também se aplica a produtos de tabaco aquecidos;

- Suécia: A Diretiva de Produtos do Tabaco da UE (especificamente o Artigo 19 sobre novos produtos do tabaco), conforme transposta pela Lei do Tabaco (1993: 581) sobre o tabaco, é aplicada a produtos de tabaco aquecidos;
- Suíça: Os produtos de tabaco aquecidos são considerados produtos do tabaco, ou seja, podem ser comercializados como outros produtos do tabaco, sem estarem sujeitos a uma aprovação preliminar; no entanto, as advertências e a tributação não correspondem às dos cigarros;
- Tajiquistão: Produtos de tabaco aquecidos são regulamentados como produtos de tabaco de acordo com a Lei de Limitação do Uso de Produtos de Tabaco, que estende a definição de produtos de tabaco para incluir produtos eletrônicos que entregam nicotina;
- Tailândia: Produtos de tabaco aquecidos são classificados como cigarros eletrônicos de acordo com a definição de cigarro eletrônico no Anúncio do Conselho do Consumidor e no Anúncio do MOC. Como tal, sua venda e importação são proibidas pelos regulamentos existentes;
- Timor-Leste: Os produtos de tabaco aquecidos são regulamentados pelo Decreto-Lei n.º 14/2016, de 8 de junho, sobre o Regime de Luta Antitabágica, que restringe o uso em locais públicos, bem como proíbe a sua comercialização e comercialização;
- Peru: Produtos de tabaco aquecidos são produtos do tabaco por definição e, portanto, regulamentados pela lei de controle do tabaco (Lei de Prevenção e Controle de Riscos dos Produtos do Tabaco);
- Turcomenistão: Produtos de tabaco aquecidos são proibidos;
- Gales: A Diretiva de Produtos do Tabaco da UE (especificamente o Artigo 19 sobre novos produtos do tabaco) é aplicada aos produtos do tabaco aquecidos. Existem disposições sobre relatórios / notificações e rotulagem de advertências de saúde. Os produtos de tabaco aquecidos são tributados à mesma taxa que o tabaco enrolado à mão, que atualmente é de £ 234,79 por quilograma. Um Imposto sobre Valor Agregado de 20% do preço de varejo também é aplicado.

## **REGULAMENTAÇÃO E POLÍTICA ATUAIS: RESULTADOS DA PESQUISA DA OMS DE 2014 DE REGULAMENTAÇÃO DE DEFS <sup>(45)</sup>**

A venda de DEFs com nicotina é proibida em 13 dos 59 países que os regulamentam. No entanto, a maioria desses 13 países informa que os DEFs estão disponíveis ao público, provavelmente por meio do comércio ilícito e vendas internacionais pela Internet.

A pesquisa também mostra que:

- (a) proibições abrangentes de publicidade, promoção e patrocínio estão em vigor em 39 países (nos quais vive 31% da população mundial);
- (b) o uso de DEFs em locais públicos fechados é proibido em 30 países (35%);
- (c) a revisão pré-comercialização é exigida por 19 países (5%);
- (d) licenças de fornecedor são exigidas por nove países (4%);
- (e) as políticas de vendas de FIM a menores foram confirmadas por 29 países (8%). Quando especificado, a idade mínima exigida para compra variou de 18 a 21 anos.

### **CONSIDERAÇÕES GERAIS <sup>(45)</sup>**

Os fumantes obterão o máximo benefício para a saúde se pararem completamente de fumar e de usar a nicotina. Na verdade, o Artigo 5.2 (b) da Convenção compromete as Partes não apenas a prevenir e reduzir o consumo de tabaco e a exposição à fumaça do tabaco, mas também a prevenir e reduzir o vício da nicotina, independentemente de sua fonte. Portanto, embora o uso medicinal da nicotina seja uma opção de saúde pública segundo o tratado, o uso recreativo não é;

O rápido crescimento do uso de DEFs globalmente não pode ser rejeitado nem aceito sem esforços para regulamentar adequadamente esses produtos, de modo a minimizar as consequências que podem contribuir para a epidemia do tabaco e otimizar os benefícios potenciais para a saúde pública. Portanto, é importante identificar as preocupações de saúde pública e considerá-las ao realizar a regulamentação e a vigilância;

A regulamentação dos DEFs é uma pré-condição necessária para estabelecer uma base científica sobre a qual julgar os efeitos de seu uso, e para garantir que pesquisas adequadas sejam conduzidas, que o público tenha informações atualizadas e confiáveis sobre os riscos e benefícios potenciais dos DEFs, e que a saúde do público seja protegida. As autoridades de saúde pública precisam priorizar a pesquisa e investir de forma adequada para elucidar as incertezas das evidências o mais rápido possível. No entanto, a responsabilidade maior de provar as alegações sobre DEFs cientificamente deve permanecer com a indústria;

Ao projetar uma estratégia regulatória para DEFs, os governos devem ter em mente os seguintes objetivos regulatórios gerais:

- (a) impedir a promoção e aceitação do DEFs por não fumantes, mulheres grávidas e jovens;
- (b) minimizar os riscos potenciais à saúde para usuários e não usuários de DEFs;
- (c) proibir que alegações de saúde não comprovadas sejam feitas sobre DEFs;
- (d) proteger os esforços existentes de controle do tabaco dos interesses comerciais e outros interesses adquiridos da indústria do tabaco.

Como o produto, o mercado e as evidências científicas associadas em torno dos DEFs estão evoluindo rapidamente, toda a legislação e regulamentos relacionados aos DEFs devem ser adaptáveis em resposta a novas evidências científicas, incluindo a avaliação de diferentes modelos de regulamentação de DEFs, à medida que as evidências se acumulam.

Os governos devem considerar que, se seu país já atingiu uma prevalência muito baixa de tabagismo e essa prevalência continua a diminuir de forma constante, o uso de DEFs não diminuirá significativamente as doenças atribuíveis ao tabagismo e a mortalidade, mesmo que todo o potencial teórico de redução de risco dos ENDS a ser realizado.

### **OPÇÕES REGULATÓRIAS ESPECÍFICAS <sup>(45)</sup>**

A fim de alcançar os objetivos regulatórios gerais mencionados acima, as Partes que não proibiram a venda de DEFs poderiam considerar a seguinte lista não exaustiva de opções regulatórias, no entendimento de que a conveniência e viabilidade no nível de país de cada uma dessas opções dependerá de um conjunto complexo de fatores específicos do país, incluindo as estruturas regulatórias existentes e as exigências legais do processo regulatório:

**Alegações de saúde** <sup>(45)</sup>:

Proibir os fabricantes e terceiros de fazer alegações de saúde para os DEFs, incluindo que os DEFs são auxiliares para parar de fumar, até que os fabricantes forneçam evidências científicas de apoio convincentes e obtenham a aprovação regulamentar. O padrão regulatório para solicitações de cessação e aprovação como auxiliares de cessação deve permanecer um corpo de evidências apropriado, com base em ensaios clínicos bem controlados. Para que os produtos DEFs sejam aprovados para cessação do tabagismo pela agência reguladora adequada, o equilíbrio apropriado deve ser alcançado entre o fornecimento de informações científicas precisas ao público sobre os riscos do uso de ENDS e seus benefícios potenciais em comparação com o tabagismo. Esse equilíbrio só pode ser determinado por meio de mensagens para o público testadas cientificamente;

**Uso de DEFs em locais públicos** <sup>(45)</sup>:

Uma vez que a expectativa razoável de espectadores não é um risco diminuído em comparação à exposição ao fumo passivo, mas nenhum aumento de risco de qualquer produto no ar que respiram, os usuários de DEFs devem ser legalmente solicitados a não usar DEFs em ambientes fechados, especialmente onde fumar é proibido até que seja provado que o vapor exalado não é prejudicial aos espectadores e existam evidências razoáveis de que a aplicação da política antifumo não foi prejudicada. Se a legislação antitabagista não for totalmente desenvolvida de acordo com o Artigo 8 da CQCT da OMS e as diretrizes para sua implementação, isso deve ser feito o mais rápido possível;

**Publicidade, promoção e patrocínio** <sup>(45)</sup>:



Dado que os mesmos elementos promocionais que tornam o DEFs atraentes para adultos fumantes também podem torná-lo atraente para crianças e não fumantes, as Partes devem contemplar a implementação de uma restrição efetiva à publicidade, promoção e patrocínio de DEFs. Algumas formas de promoção de DEFs, no entanto, podem ser consideradas aceitáveis pelas Partes se a evidência empírica mostrar que os DEFs podem desempenhar um papel em ajudar alguns fumantes a parar de fumar sem levar ao aumento do uso de DEFs por menores e não fumantes que de outra forma não teriam usado nicotina;

Qualquer forma de publicidade, promoção e patrocínio de DEFs deve ser regulamentado por um órgão governamental apropriado. Se isso não for possível, uma proibição total da publicidade, promoção e patrocínio de DEFs é preferível à implementação de códigos voluntários no marketing do DEFs, dada a evidência esmagadora de que códigos semelhantes para produtos de tabaco e álcool falharam em proteger os jovens de tal publicidade;

Publicidade, promoção e patrocínio de DEFs com ou sem nicotina, deve, no mínimo:

- a) Indicar claramente se o produto contém nicotina ou pode ser utilizado com soluções de nicotina;
- (b) não os tornar atraentes ou direcionados, explícita ou implicitamente, a não fumantes ou não usuários de nicotina, e devem, portanto, indicar que os DEFs não são adequados para uso por pessoas que atualmente não consomem produtos do tabaco;
- (c) não os tornar atraentes ou visar, explícita ou implicitamente, menores, incluindo por meio da seleção da mídia, local ou contexto em que aparecem ou por meio de imagens que promovam proezas sexuais ou esportivas;
- (d) nunca promover os DEFs para não fumantes, e seu uso não deve ser retratado como uma atividade desejável por si só;
- (e) encorajar a cessação do tabagismo e fornecer um número de telefone direto, se houver;
- (f) não conter nada que possa ser razoavelmente esperado para promover o uso de produtos de tabaco, tal como: a aparência e / e o uso de produtos do tabaco; o uso de qualquer nome de marca, design, cor, emblema, marca registrada,

logotipo ou insígnia comercial ou qualquer outra característica distintiva que possa ser associada pelo público a um produto do tabaco; o uso das palavras e-cigarro, cigarro eletrônico ou qualquer outro descritor que pode razoavelmente se esperar que crie confusão com a promoção de cigarros e outros produtos de tabaco combustíveis; mostrar os produtos de DEFs de maneiras que poderiam ser razoavelmente esperadas para promover produtos de tabaco, incluindo imagens de produtos semelhantes ao tabaco;

(g) pela agência reguladora apropriada, os cigarros eletrônicos e outros produtos que contêm nicotina devem ser apresentados apenas como uma alternativa ao tabaco e devem incluir advertências de que o uso duplo não reduzirá substancialmente os perigos do fumo e que não contém alegações de saúde ou medicamentos, a menos que o produto seja licenciado para esses fins;

(h) não prejudicar nenhuma medida de controle do tabaco, inclusive não promovendo o uso de ENDS em locais onde o fumo é proibido;

(i) incluir informações factuais sobre os ingredientes do produto que não a nicotina e de uma forma que não distorça as evidências dos riscos;

(j) não vincular esses produtos a jogos de azar, álcool, drogas ilícitas ou atividades ou locais nos quais o uso deles seria inseguro ou imprudente.

Publicidade, promoção e patrocínio de DEFs que contenham nicotina ou possam ser usados com soluções de nicotina devem:

a) Indicar claramente a natureza viciante da nicotina e que esses produtos se destinam a liberar nicotina;

(b) Proibir sugestões de que os DEFs têm qualidades positivas como consequência da natureza viciante do produto.

Todas as formas autorizadas de publicidade, promoção e patrocínio de DEFs devem ser aprovadas pela autoridade apropriada antes da publicação / transmissão, a fim de prevenir proativamente o marketing impróprio e, então, ser monitoradas para avaliar a conformidade.

**Proteção contra interesses comerciais adquiridos:** <sup>(45)</sup>

A transparência deve ser exigida de DEFs e das empresas de tabaco que defendem serem contra a legislação e a regulamentação, tanto diretamente

quanto por meio de terceiros. Não importa o papel que a indústria do tabaco desempenhe na produção, distribuição e venda de DEFs, esta indústria, seus aliados e grupos de frente nunca podem ser considerados parceiros legítimos de saúde pública ou partes interessadas enquanto continuarem lucrando com o tabaco e seus produtos ou representando os interesses da indústria.

**Projeto e informações do produto** <sup>(45)</sup>:

Os DEFs devem ser regulamentados para:

- (a) minimizar o conteúdo e as emissões de tóxicos;
- (b) assegurar a utilização de nicotina de qualidade farmacológica, quando se pretenda utilizar nicotina;
- (c) padronizar a liberação de nicotina em níveis conhecidos pelos consumidores;
- (d) minimizar a toxicidade aguda da nicotina;
- (e) impedir a alteração do produto para uso de outras drogas;
- (f) banir as soluções DEFs com sabores de frutas, doces e bebidas alcoólicas;
- (g) exigir que os fabricantes e importadores divulguem às autoridades governamentais informações sobre o conteúdo e as emissões de DEFs; e
- (h) exigir o registro de fabricantes e importadores junto às autoridades governamentais.

**Advertências de saúde** <sup>(45)</sup>:

As advertências de saúde de DEFs devem ser proporcionais aos riscos comprovados para a saúde. A este respeito, podem ser considerados os seguintes avisos de risco: potencial dependência da nicotina; efeito potencial de irritação respiratória, olhos, nariz e garganta; potencial efeito adverso na gravidez (devido à exposição à nicotina).

**Vigilância e monitoramento** <sup>(45)</sup>:

Recomenda-se aos governos que usem ou fortaleçam seus sistemas existentes de vigilância e monitoramento do tabagismo para avaliar a evolução dos DEFs e do uso de nicotina por sexo e idade.

**Venda para menores** <sup>(45)</sup>:

Os varejistas devem ser proibidos de vender produtos DEFs a menores e as máquinas de venda automática devem ser eliminadas em quase todos os locais.

## SÍNTESE DA EVIDÊNCIA

### **1. Os Dispositivos Eletrônicos para Fumar (DEF) são efetivos para a cessação do tabagismo? Se forem efetivos, há estudos de custo-efetividade e de efetividade comparativa com outros tratamentos consagrados para cessação?**

Apesar de evidência esparsa disponível demonstrando efeito dos DEFs na cessação do tabagismo (inclusive meta analisando de forma imprópria apenas dois ensaios clínicos randomizados), essa evidência é contraposta por grande volume de dados de que os DEFs não produzem efeito na cessação do tabagismo, tornando essa questão totalmente controversa e incerta. Além disso, não há evidência demonstrando superioridade na eficácia ou na segurança dos DEFs em comparação com os métodos convencionais anti tabágicos já em uso.

Existem estudos de custo efetividade comparando os DEFs com a terapia de reposição da (NRT), que não devem ser extrapolados para outros países, mas que demonstram que os DEFs gastam £ 1100 extras para produzir um QALY adicional por pessoa em comparação com a NRT.

Qualidade da evidência moderada.

### **2. Existe alguma alteração no padrão de uso da nicotina, ou seja, o fumante deixa de usar somente produtos de tabaco tradicionais, mas continua consumindo nicotina com alguma outra forma de administração? As evidências demonstram alguma redução ou aumento no consumo de nicotina ou apenas a alteração da forma de administração dessa substância?**

O uso de DEFs é mais frequente entre os fumantes e ex-fumantes, inclusive com o uso duplo de DEFs e cigarro convencional. Os sintomas de abstinência da

nicotina continuam presentes nos usuários de DEFs, demonstrando dependência à nicotina por parte desses usuários.

Qualidade da evidência baixa.

**3. O consumo de nicotina por meio destes dispositivos causa ou mantém a dependência à esta substância? Na hipótese de causar ou manter a dependência, existe algum protocolo de tratamento para este tipo de dependência a nicotina?**

Comparações descritivas por status de uso de nicotina descobriram que os participantes que usaram cigarros eletrônicos com nicotina no ano passado, em comparação com aqueles que usaram cigarros eletrônicos sem nicotina, eram mais propensos a qualquer uso de cigarro eletrônico nos últimos 6 meses, maior número médio (SD) de dias de vaporização de nicotina no mês anterior, sessões de vaporização de nicotina e inalações por sessão de nicotina. Entre usuários duais de cigarros eletrônicos e combustíveis no ano anterior, os jovens tinham 2 vezes mais probabilidade de mais sintomas de dependência de cigarro combustível do que o sintoma de dependência de cigarro eletrônico.

O tratamento para dependência à nicotina desses indivíduos pode utilizar uma destas modalidades terapêuticas: fornecimento de materiais de autoajuda; fornecimento de aconselhamento breve, intermediário ou intensivo (entrevista motivacional); farmacoterapia; NRT; visitas em grupo; ou combinações de intervenções. E-Cigarros não são recomendados como um tratamento para a dependência do tabaco.

Qualidade da evidência baixa.

**4. Qual seria o público alvo dos DEF? Tais produtos se destinam somente às pessoas que desejam parar de fumar? Existem maneiras de garantir que esses dispositivos sejam utilizados apenas pelo público pretendido?**

Não se encontrou evidências de que o uso de DEF e no cenário do mercado de fumo / vaporização, ajudou fumantes adultos a parar de fumar em taxas mais altas do que fumantes que não usaram esses produtos. Na ausência de quaisquer mudanças significativas, uso de DEF entre adultos fumantes provavelmente não será uma solução suficiente para obter um aumento significativo da população nas taxas de abstinência do tabagismo. Sendo assim esses produtos preferencialmente não devem ser regulamentados nem para o público alvo. Entretanto, uma vez autorizados devem ser realizadas: triagem de crianças e adolescentes quanto ao uso de tabaco e nicotina e para proteger os jovens, os cigarros eletrônicos devem ser considerados produtos do tabaco e regulamentados como tal.

Qualidade da evidência moderada.

#### **5. Há risco de que ex-fumantes recaiam ao uso de nicotina, por meio do uso dos DEF?**

Um efeito principal do uso de cigarro eletrônico demonstrou que o uso diário e não diário do cigarro eletrônico é associado a maiores chances de recaída no tabagismo em comparação com o uso “nunca” do cigarro eletrônico. No geral, 39,6% dos ex-fumantes que pararam ao menos 2 meses tiveram recaída ao tabagismo durante o período de seguimento. Comparado com aqueles que nunca vaporizado (35,9% de recidiva), aqueles que vaporizaram não diariamente tiveram mais altas de recaída (65,0%). Entre amostras de ex-fumantes 38,4% dos “vapers” tiveram recidiva. O uso não diário foi associado com maiores taxas de recaída do que o uso diário (65,0% versus 34,5%). Comparado com vapers usando dispositivos modulares (18,9%), aqueles com o uso de qualquer outro dispositivo apresentou taxas mais altas de recidiva no tabagismo.

Qualidade da evidência baixa.

## **6. Como é o posicionamento de Organismos Internacionais, Sociedades Médicas, Instituições de Pesquisa e Tratamento quanto ao uso dos DEF para cessação do tabagismo?**

A regulação é variada na dependência dos países, abordando sobretudo em relação: ao impacto à saúde; o uso em local público; promoção, prevenção e patrocínio; projeto e informações de segurança dos produtos; venda para menores; impacto na cessação; vigilância e monitoramento. Recomendações gerais podem ser feitas:

Há evidências limitadas de que os cigarros eletrônicos são eficazes na promoção da cessação do tabagismo e da falta de evidências sobre se os cigarros eletrônicos são mais ou menos eficazes do que os métodos auxiliares de cessação aprovados existentes ou nenhum tratamento.

Todos os fumantes devem ser capazes de acessar facilmente tratamentos eficazes para parar de fumar, complementados por serviços de apoio comportamental;

O acesso a serviços de apoio à cessação do tabagismo eficazes e adequadamente financiados é particularmente importante para os fumantes em grupos populacionais onde as taxas de prevalência permanecem altas;

Os fumantes que fizerem perguntas sobre o uso de cigarros eletrônicos como um auxiliar para parar de fumar devem receber informações apropriadas sobre a medicação aprovada em conjunto com o suporte comportamental (já que eles têm as evidências mais fortes de eficácia e segurança);

Para fumantes que expressam o desejo de usar cigarros eletrônicos para cessação, os profissionais de saúde devem garantir que os fumantes tenham acesso a, e estejam utilizando, suporte comportamental com o objetivo de alcançar a cessação completa do tabagismo e subsequente cessação do uso de cigarros eletrônicos o mais rapidamente possível;

Deve ser claramente comunicado que nenhum produto DEF pode ser recomendado, e nem uma garantia pode ser fornecida quanto à eficácia ou segurança.

Qualidade da evidência: baixa

## REFERÊNCIAS

1. The WHO Framework Convention on Tobacco Control (WHO FCTC) includes measures to regulate the contents of tobacco products and their disclosures. To support countries to implement these measures, WHO provides guidance on regulating tobacco products to reduce their demand and contribute to wider tobacco control objectives, thereby saving lives. Disponível em URL: <https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/42811/9241591013.pdf>
2. Kennedy RD, Awopegba A, De León E, Cohen JE. Global approaches to regulating electronic cigarettes. *Tob Control*. 2017 Jul;26(4):440-445. doi: 10.1136/tobaccocontrol-2016-053179. Epub 2016 Nov 30. PMID: 27903958.
3. U.S. Food & Drug Administration (FDA). Disponível em URL: <https://www.fda.gov>.
4. Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Disponível em URL: <https://www.cdc.gov>.
5. World Health Organization (WHO). Disponível em URL: <https://www.who.int>.
6. European Medicine Agency (EMA). Disponível em URL: <https://www.ema.europa.eu/en>.
7. Public Health Agency of Canada (Canada.ca). Disponível em URL: <https://www.canada.ca/en/public-health.html>.



8. Australian Government Department of Health. Disponível em URL: <https://www.health.gov.au>.

9. Public Health England. Disponível em URL: <https://www.gov.uk/government/organisations/public-health-england>.

10. National Health System (NHS) UK. Disponível em URL: <https://www.nhs.uk>.

11. AMSTAR tool. Disponível em URL: <https://amstar.ca/Amstar-2.php>.

12. Risk of bias tools. Disponível em URL: <https://www.riskofbias.info>.

13. Joanna Briggs critical appraisal tools. Disponível em URL: <https://joannabriggs.org/critical-appraisal-tools>.

14. GRADEpro GDT: GRADEpro Guideline Development Tool [Software]. McMaster University, 2020 (developed by Evidence Prime, Inc.). Available from [grade.pro](http://grade.pro).

15. Bonevski B, Manning V, Wynne O, Gartner C, Borland R, Baker AL, et al. QuitNic: A pilot randomised controlled trial comparing nicotine vaping products with nicotine replacement therapy for smoking cessation following residential detoxification. *Nicotine Tob Res.* 2020 Aug 8; ntaa143. doi: 10.1093/ntr/ntaa143. Epub ahead of print. PMID: 32770246.

16. Li J, Hajek P, Pesola F, Wu Q, Phillips-Waller A, Przulj D, et al. Cost-effectiveness of e-cigarettes compared with nicotine replacement therapy in stop smoking services in England (TEC study): a randomized controlled trial. *Addiction.* 2020 Mar;115(3):507-517. doi: 10.1111/add.14829. Epub 2019 Dec 4. PMID: 31597207.

17. Hajek P, Phillips-Waller A, Przulj D, Pesola F, Myers Smith K, Bisal N, et al. A Randomized Trial of E-Cigarettes versus Nicotine-Replacement Therapy. N

Engl J Med. 2019 Feb 14;380(7):629-637. doi: 10.1056/NEJMoa1808779. Epub 2019 Jan 30. PMID: 30699054.

18. Lee SM, Tenney R, Wallace AW, Arjomandi M. E-cigarettes versus nicotine patches for perioperative smoking cessation: a pilot randomized trial. PeerJ. 2018 Sep 28;6: e5609. doi: 10.7717/peerj.5609. PMID: 30280019.

19. Halpern SD, Harhay MO, Saulsgiver K, Brophy C, Troxel AB, Volpp KG. A Pragmatic Trial of E-Cigarettes, Incentives, and Drugs for Smoking Cessation. N Engl J Med. 2018 Jun 14;378(24):2302-2310. doi: 10.1056/NEJMsa1715757. Epub 2018 May 23. PMID: 29791259.

20. Rigotti NA, Chang Y, Tindle HA, Kalkhoran SM, Levy DE, Regan S, et al. Association of E-Cigarette Use With Smoking Cessation Among Smokers Who Plan to Quit After a Hospitalization: A Prospective Study. Ann Intern Med. 2018 May 1;168(9):613-620. doi: 10.7326/M17-2048. Epub 2018 Mar 27. PMID: 29582077.

21. Hartmann-Boyce J, McRobbie H, Bullen C, Begh R, Stead LF, Hajek P. Electronic cigarettes for smoking cessation. Cochrane Database Syst Rev. 2016 Sep 14;9(9):CD010216. doi: 10.1002/14651858.CD010216.pub3. PMID: 27622384.

22. Kang H, Cho SI. Heated tobacco product use among Korean adolescents. Tob Control. 2020 Jul;29(4):466-468. doi: 10.1136/tobaccocontrol-2019-054949. Epub 2019 Jun 4. PMID: 31164491.

23. El Dib R, Suzumura EA, Akl EA, Gomaa H, Agarwal A, Chang Y, et al. Electronic nicotine delivery systems and/or electronic non-nicotine delivery systems for tobacco smoking cessation or reduction: a systematic review and meta-analysis. BMJ Open. 2017 Feb 23;7(2):e012680. doi: 10.1136/bmjopen-2016-012680. Erratum in: BMJ Open. 2020 Jan 10;10(1):e012680corr1. PMID: 28235965.

24. National Academies of Sciences, Engineering, and Medicine 2018. Public Health Consequences of E-Cigarettes. Washington, DC: The National Academies Press. <https://doi.org/10.17226/24952>.17. Gueorguieva R, Buta E, Simon P, Krishnan-Sarin S, O'Malley SS. Data Visualization Tools of Tobacco Product Use Patterns, Transitions and Sex Differences in the PATH Youth Data. *Nicotine Tob Res.* 2020 Oct 8;22(10):1901-1908. doi: 10.1093/ntr/ntaa056. PMID: 32219313.

25. Carpenter MJ, Heckman BW, Wahlquist AE, Wagener TL, Goniewicz ML, Gray KM, et al. A Naturalistic, Randomized Pilot Trial of E-Cigarettes: Uptake, Exposure, and Behavioral Effects. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* 2017 Dec;26(12):1795-1803. doi: 10.1158/1055-9965.EPI-17-0460. Epub 2017 Nov 10. PMID: 29127080.

26. Chen R, Pierce JP, Leas EC, White MM, Kealey S, Strong DR, et al. E-Cigarette Use to Aid Long-Term Smoking Cessation in the US: Prospective Evidence from the PATH Cohort Study. *Am J Epidemiol.* 2020 Jul 27:kwa161. doi: 10.1093/aje/kwaa161. Epub ahead of print. PMID: 32715314.

27. Gentry S, Forouhi NG, Notley C. Are Electronic Cigarettes an Effective Aid to Smoking Cessation or Reduction Among Vulnerable Groups? A Systematic Review of Quantitative and Qualitative Evidence. *Nicotine Tob Res.* 2019 Apr 17;21(5):602-616. doi: 10.1093/ntr/nty054. PMID: 29608714.

28. Hajek P, Phillips-Waller A, Przulj D, Pesola F, Smith KM, Bisal N, et al. E-cigarettes compared with nicotine replacement therapy within the UK Stop Smoking Services: the TEC RCT. *Health Technol Assess.* 2019 Aug;23(43):1-82. doi: 10.3310/hta23430. PMID: 31434605.

29. Malas M, van der Tempel J, Schwartz R, Minichiello A, Lightfoot C, Noormohamed A, et al. Electronic Cigarettes for Smoking Cessation: A Systematic Review. *Nicotine Tob Res.* 2016 Oct;18(10):1926-1936. doi: 10.1093/ntr/ntw119. Epub 2016 Apr 25. PMID: 27113014.

30. Walker N, Parag V, Verbiest M, Laking G, Laugesen M, Bullen C. Nicotine patches used in combination with e-cigarettes (with and without nicotine) for smoking cessation: a pragmatic, randomised trial. *Lancet Respir Med*. 2020 Jan;8(1):54-64. doi: 10.1016/S2213-2600(19)30269-3. Epub 2019 Sep 9. PMID: 31515173.
31. Liu X, Lugo A, Davoli E, Gorini G, Pacifici R, Fernández E, Gallus S. Electronic cigarettes in Italy: a tool for harm reduction or a gateway to smoking tobacco? *Tob Control*. 2020 Mar;29(2):148-152. doi: 10.1136/tobaccocontrol-2018-054726. Epub 2019 Jan 18. PMID: 30659103.
32. Hughes JR, Callas PW. Prevalence of withdrawal symptoms from electronic cigarette cessation: A cross-sectional analysis of the US Population Assessment of Tobacco and Health. *Addict Behav*. 2019 Apr; 91:234-237. doi: 10.1016/j.addbeh.2018.07.002. Epub 2018 Jul 5. PMID: 30033197.
33. Vogel EA, Cho J, McConnell RS, Barrington-Trimis JL, Leventhal AM. Prevalence of Electronic Cigarette Dependence Among Youth and Its Association with Future Use. *JAMA Netw Open*. 2020 Feb 5;3(2): e1921513. doi: 10.1001/jamanetworkopen.2019.21513. PMID: 32074292.
34. McDonald CF, Jones S, Beckert L, Bonevski B, Buchanan T, Bozier J, et al. Electronic cigarettes: A position statement from the Thoracic Society of Australia and New Zealand. *Respirology*. 2020 Jul 26;25(10):1082–9. doi: 10.1111/resp.13904. Epub ahead of print. PMID: 32713105.
35. Selph S, Patnode CD, Bailey SR, Pappas M, Stoner R, Hart E, et al. Primary Care Interventions for Prevention and Cessation of Tobacco Use in Children and Adolescents: A Systematic Review for the U.S. Preventive Services Task Force [Internet]. Rockville (MD): Agency for Healthcare Research and Quality (US); 2020 Apr. Report No.: 19-05254-EF-1. PMID: 32407042.

36. Watkins SL, Thrul J, Max W, Ling PM. Cold Turkey and Hot Vapes? A National Study of Young Adult Cigarette Cessation Strategies. *Nicotine Tob Res.* 2020 Apr 21;22(5):638-646. doi: 10.1093/ntr/nty270. PMID: 30590749.

37. Watkins SL, Thrul J, Max W, Ling PM. Real-World Effectiveness of Smoking Cessation Strategies for Young and Older Adults: Findings From a Nationally Representative Cohort. *Nicotine Tob Res.* 2020 Aug 24;22(9):1560-1568. doi: 10.1093/ntr/ntz223. PMID: 31807784.

38. Weaver SR, Huang J, Pechacek TF, Heath JW, Ashley DL, Eriksen MP. Are electronic nicotine delivery systems helping cigarette smokers quit? Evidence from a prospective cohort study of U.S. adult smokers, 2015-2016. *PLoS One.* 2018 Jul 9;13(7): e0198047. doi: 10.1371/journal.pone.0198047. PMID: 29985948.

39. Edwards KC, Kasza KA, Tang Z, Stanton CA, Sharma E, Halenar MJ, et al. Correlates of tobacco product reuptake and relapse among youth and adults in the USA: findings from the PATH Study Waves 1-3 (2013-2016). *Tob Control.* 2020 May;29(Suppl 3): s216-s226. doi: 10.1136/tobaccocontrol-2020-055660. PMID: 32321855.

40. Verplaetse TL, Moore KE, Pittman BP, Roberts W, Oberleitner LM, Peltier MKR, et al. Intersection of E-Cigarette Use and Gender on Transitions in Cigarette Smoking Status: Findings Across Waves 1 and 2 of the Population Assessment of Tobacco and Health Study. *Nicotine Tob Res.* 2019 Sep 19;21(10):1423-1428. doi: 10.1093/ntr/nty187. PMID: 30239953.

41. Brose LS, Bowen J, McNeill A, Partos TR. Associations between vaping and relapse to smoking: preliminary findings from a longitudinal survey in the UK. *Harm Reduct J.* 2019 Dec 30;16(1):76. doi: 10.1186/s12954-019-0344-0. PMID: 31888637.

42. Kennedy RD, Awopegba A, De León E, Cohen JE. Global approaches to regulating electronic cigarettes. *Tob Control*. 2017 Jul;26(4):440-445. doi: 10.1136/tobaccocontrol-2016-053179. Epub 2016 Nov 30. PMID: 27903958.

43. E-CIGARETTE POLICY SCAN. Country Laws Regulating E-cigarettes. Disponível em: <https://globaltobaccocontrol.org/e-cigarette/domain-classification>

44. Countries that Regulate Heated Tobacco Products June 2020. Disponível: [https://u6h7g5u8.stackpathcdn.com/cdn/farfuture/YSBNBZvAQQ5DFwISKK2OM-IKMYR-tWys5v8ZnHJ\\_6o/mtime:1591894734/sites/default/files/heated\\_tobacco\\_regulations\\_jun\\_2020\\_final.pdf](https://u6h7g5u8.stackpathcdn.com/cdn/farfuture/YSBNBZvAQQ5DFwISKK2OM-IKMYR-tWys5v8ZnHJ_6o/mtime:1591894734/sites/default/files/heated_tobacco_regulations_jun_2020_final.pdf); OU <https://globaltobaccocontrol.org/resources/countries-regulate-heated-tobacco>

45. Convenção sobre este tópico<sup>1</sup> apresentado na quinta sessão da COP. Conference of the Parties to the WHO Framework Convention on Tobacco Control. Sixth session. Moscow, Russian Federation, 13–18 October 2014 Provisional agenda item 4.4.2 Electronic nicotine delivery systems Report by WHO. Disponível em: [https://apps.who.int/gb/fctc/PDF/cop6/FCTC\\_COP6\\_10-en.pdf?ua=1](https://apps.who.int/gb/fctc/PDF/cop6/FCTC_COP6_10-en.pdf?ua=1).