

O impacto dos aditivos do tabaco na toxicidade da fumaça do cigarro: uma avaliação crítica dos estudos patrocinados pela indústria do fumo

The impact of tobacco additives on cigarette smoke toxicity: a critical appraisal of tobacco industry studies

El impacto de los aditivos del tabaco en la toxicidad del humo del cigarrillo: una evaluación crítica de los estudios de la industria del tabaco

Francisco José Roma Paumgarten ¹
Maria Regina Gomes-Carneiro ¹
Ana Cecilia Amado Xavier de Oliveira ¹

doi: 10.1590/0102-311X00132415

Resumo

A produção de cigarros envolve uma série de substâncias e materiais além do próprio tabaco, do papel e do filtro. Os aditivos do tabaco incluem conservantes, flavorizantes, intensificadores, umectantes, açúcares e compostos de amônio. Embora as empresas produtoras de tabaco aleguem que os aditivos não aumentam a toxicidade da fumaça e não tornam os cigarros mais atraentes ou viciantes, tais alegações são contestadas por pesquisadores independentes. Os autores realizaram uma revisão dos estudos sobre os efeitos dos aditivos sobre a composição química e toxicidade da fumaça. Os aditivos elevam os níveis de formaldeído e causam pequenas alterações nos níveis de outros analitos medidos na fumaça. Estudos toxicológicos (testes de mutagenicidade e de citotoxicidade em células de mamíferos, estudos da exposição por 90 dias por via inalatória em ratos e ensaios do micronúcleo em células da medula óssea) indicaram que os aditivos do tabaco não aumentam a toxicidade da fumaça. Entretanto, é conhecido que os estudos em roedores falham em prever o potencial carcinogênico da fumaça do cigarro, e os testes realizados tiveram poder estatístico insuficiente para detectar diferenças pequenas, porém relevantes do ponto de vista toxicológico, entre cigarros experimentais (com aditivos) e controles (sem aditivos). Em conclusão, esta revisão da literatura mostrou que o impacto dos aditivos na toxicidade da fumaça do tabaco ainda permanece por ser esclarecido.

Hábito de Fumar; Publicidade de Produtos Derivados do Tabaco; Toxicidade

Correspondência

F. J. R. Paumgarten
Laboratório de Toxicologia Ambiental, Escola Nacional de Saúde Pública Sergio Arouca, Fundação Oswaldo Cruz.
Rua Leopoldo Bulhões 1480, Rio de Janeiro, RJ 21041-210, Brasil.
paum@ensp.fiocruz.br

¹ Escola Nacional de Saúde Pública Sergio Arouca, Fundação Oswaldo Cruz, Rio de Janeiro, Brasil.



Introdução

Os cigarros modernos são sistemas otimizados de entrega de nicotina que envolvem muita tecnologia, e cuja fabricação inclui numerosas substâncias e materiais além de tabaco, papel e filtro. Os demais componentes dos cigarros que não o próprio tabaco, são geralmente chamados de “ingredientes”, enquanto o termo “aditivo” é utilizado para substâncias (com exceção do tabaco e dos resíduos de pesticidas) “...cuja utilização projetada resulta, ou pode-se esperar razoavelmente que resulte, direta ou indiretamente, em torna-lo componente, ou de alguma outra maneira afetar as características de qualquer produto derivado do tabaco” (definição da Food Drug and Administration, dos Estados Unidos) ¹.

Antes de 1970, a indústria do tabaco usava poucos aditivos nos cigarros ^{2,3}. Atualmente, a indústria reconhece a utilização de aproximadamente 600 aditivos na fabricação dos cigarros ^{2,3,4,5}. Entre as substâncias comumente adicionadas aos produtos derivados do tabaco estão os flavorizantes e intensificadores (p.ex., cacau, alcaçuz, mentol, extratos de frutas), os umectantes (p.ex., propileno glicol, glicerol, sorbitol), diversos açúcares e compostos de amônio. Tais ingredientes são chamados coletivamente de revestimentos (*casings*) ⁴. Além disso, numa fase mais adiantada da fabricação, substâncias voláteis com aroma (p. ex., óleos essenciais de plantas) em uma base de álcool, conhecidas como sabores de cobertura (*top flavors*) ou coberturas (“*topping*”), também são aplicadas às misturas de tabaco para intensificar seus sabores e o aroma do maço ⁴. De acordo com o que tem sido relatado, os revestimentos e coberturas correspondem a 1%-5% e a cerca de 0,1%, respectivamente, do peso do tabaco no cigarro ⁴.

Os aditivos são usados principalmente nos cigarros americanos com misturas de fumos (*blended*) que são fabricados com tabaco do tipo Burley. Os cigarros feitos com tabaco do tipo Virgínia, que são constituídos basicamente de um único tipo de fumo, contêm poucos aditivos. Os tabacos tipo Burley e Virgínia passam por processos de cura distintos ⁴. O tabaco tipo Burley é seco à temperatura ambiente, e em galpões ventilados, ao longo de 4-8 semanas, ou seja, uma cura prolongada (secagem ao ar ambiente), que dá ao produto um baixo teor de açúcar e alto teor de nicotina. Por outro lado, a cura do tabaco tipo Virgínia é feita a temperaturas mais elevadas em galpões aquecidos, e durante períodos mais curtos (5-7 dias), um processo chamado de secagem ao ar quente (*flue cure*), o que desativa rapidamente as enzimas de hidrólise de carboidrato das folhas, dando a esse tipo de tabaco um teor mais alto de açúcar e teor de nicotina entre médio e alto ⁴. De acordo com as empresas de tabaco, os aditivos são usados para repor o açúcar perdido durante a secagem do tabaco Burley ao ar ambiente e dão à mistura de fumos (*blended*) gosto e aroma consistentes, e uma “assinatura sensorial”. Os cigarros de fumo tipo Burley (*blended*) dominam o mercado nos Estados Unidos, Brasil e outros países latino-americanos e maioria da Europa (exceto Reino Unido e alguns outros países), enquanto os cigarros do tipo Virginia são preferidos no Canadá, Reino Unido, Austrália, Irlanda, alguns países do leste Europeu, China e alguns outros países asiáticos.

Documentos e relatórios de empresas produtoras de tabaco divulgados mediante ordem judicial (The Legacy Tobacco Documents Library, LTDL; <https://industrydocuments.library.ucsf.edu/tobacco/>) fortaleceram as suspeitas de cientistas da área de saúde pública de que uma série de aditivos são incorporados aos cigarros para torná-los mais atraentes, palatáveis e desejáveis para os potenciais consumidores ^{2,3,5,6,7,8,9,10,11}. Desta forma, os aditivos de tabaco facilitariam a iniciação e manutenção do tabagismo, portanto, aumentando a prevalência do tabagismo e das doenças relacionadas ao tabaco na população.

Embora a indústria negue que os aditivos tenham qualquer atividade farmacológica, e sustente que, de forma alguma, eles tornam os cigarros mais atraentes e viciantes, há uma série de evidências que contrariam tais alegações ^{2,3,5}. De fato, preponderam as evidências que mostram que os aditivos aumentam o apelo e a palatabilidade dos produtos derivados do tabaco, particularmente entre os jovens. No intuito de tornar a entrega de nicotina mais aceitável para o fumante, torna-se necessário utilizar aditivos que atenuem o sabor amargo e áspero do alcalóide. Documentos da indústria mostraram que o ácido levulínico foi usado para aumentar o efeito da nicotina, e ao mesmo tempo reforçar a percepção de suavidade e leveza da fumaça do cigarro ¹². Uma revisão recente da literatura, com análise de documentos da indústria do tabaco, sugeriu que os fabricantes de cigarro usaram pirazinas para aumentar o apelo do produto, facilitando a iniciação do tabagismo e desencorajando a cessação ¹³. Nessa mesma linha, foi relatado que o mentol, comumente utilizado como aditivo do tabaco, aumenta

a frequência e volume respiratórios, e leva a uma inalação mais profunda da fumaça. O mentol é um agente anestésico local, e é razoável afirmar que contribui para tornar a fumaça de tabaco mais “suave”⁶. Em uma revisão da literatura sobre os açúcares enquanto aditivos do tabaco, Talhout et al.⁸ concluíram que há indicações consistentes de que os açúcares mascaram a aspereza da fumaça do tabaco e o impacto da mesma na garganta^{8,9,10}. Além disso, os autores destacaram que o gosto adocicado e o aroma agradável dos açúcares caramelizados são apreciados particularmente pelos jovens que iniciam o hábito de fumar⁸. Entretanto, pesquisadores da Philip Morris International (PMI)¹⁴ que fizeram uma revisão dos “estudos publicamente disponíveis” sobre o uso de açúcares como ingredientes do tabaco, concluíram que, embora causem algumas diferenças na composição química da fumaça (p.ex. aumento do formaldeído), a adição de açúcares “não levou a alterações relevantes de atividade relevantes em estudos *in vitro* e *in vivo*”¹⁴ (p. 244). Os cientistas da indústria reiteram as alegações das empresas de produtos derivados do tabaco no sentido de que os açúcares são acrescentados aos cigarros americanos com misturas de fumos (*blended*) simplesmente para repor o açúcar perdido durante a cura do tabaco Burley, e que a adição de açúcar não aumenta de forma alguma os riscos e danos inerentes ao tabagismo¹⁴. Para apoiar as alegações da indústria de que a adição de açúcares não altera a prevalência do tabagismo, Roemer et al.¹⁴ citaram um único estudo, de Lee et al.¹⁵ (um estudo transversal, ecológico), comparando a prevalência do tabagismo entre mercados em que predomina o tabaco *blended* americano (com açúcares e aditivos) e aqueles em que é consumido principalmente o tabaco do tipo Virgínia (sem açúcares e com poucos aditivos)¹⁵. Em função do alto risco de viés e de muitos potenciais fatores de confusão (não controlados), os estudos “epidemiológicos”, com base em comparações entre países, não são indicados para responder adequadamente a essa questão.

A indústria do tabaco também alega que os aditivos não aumentam a toxicidade inerente à fumaça de cigarro. Todavia, o impacto dos aditivos sobre a toxicidade da fumaça do tabaco ainda não é claro¹¹.

De acordo com a Convenção-Quadro sobre o Controle do Tabaco da Organização Mundial da Saúde (CQCT-OMS), cada parte proporá diretrizes para a análise e mensuração dos conteúdos e emissões dos produtos de tabaco, e tomará providências efetivas para a realização dessas análises, medidas e regulamentação (CQCT-OMS, artigos 9 e 10). Quando o Brasil ratificou a CQCT-OMS, o país se comprometeu a implementar medidas de controle do tabaco^{11,16}. Uma das medidas de controle que reduziria a prevalência do tabagismo e, portanto, a ocorrência de doenças relacionadas ao hábito de fumar, é a proibição dos ingredientes e aditivos que tornam os produtos de tabaco mais atraentes e viciantes^{11,16}.

Um grupo de trabalho sobre aditivos do tabaco, formado por especialistas internacionais indicados pela Agência Nacional de Vigilância Sanitária (Anvisa), fez uma revisão da literatura científica e dos relatórios da Associação Brasileira da Indústria do Fumo (ABIFUMO) e da agência reguladora, e concluiu que os dados toxicológicos disponíveis sobre os aditivos do tabaco eram insuficientes para apoiar as alegações das empresas produtoras de tabaco de que os aditivos não aumentavam os danos à saúde provocados pela fumaça do cigarro^{7,17}.

Esclarecer se os aditivos exacerbam ou não os danos à saúde causados pela fumaça do cigarro é um desafio para os toxicologistas. A não ser que o delineamento dos estudos toxicológicos atenda a alguns requisitos metodológicos, é pouco provável que tais estudos consigam responder adequadamente a essa questão. Primeiro, porque a fumaça do cigarro já é intrinsecamente muito tóxica e, portanto, demonstrar que os aditivos levam a um incremento significativo, embora pequeno (ou a uma redução pequena) da toxicidade da fumaça do tabaco, depende dos desfechos de toxicidade medidos em teses *in vitro* ou *in vivo* serem válidos e sensíveis, e além disso, exibirem uma clara relação entre dose e resposta. Os pesquisadores também devem estar cientes de que o poder estatístico para detectar uma diferença depende do tamanho (n) dos grupos comparados. Para demonstrar um incremento pequeno em relação à toxicidade basal da fumaça, o erro tipo β (tipo-II) estimado para o experimento deve ser pequeno, o que exige grupos grandes de controles (sem aditivos) e expostos (com aditivos). Segundo, para avaliar a contribuição dos aditivos do tabaco à toxicidade total da fumaça, os toxicologistas precisam testar tanto os aditivos não queimados quanto os produtos da pirólise desses aditivos. O problema pode se revelar difícil na prática, porque a química da pirólise dos aditivos ainda é pouco explorada^{5,6}. Terceiro, uma avaliação toxicológica abrangente dos aditivos do tabaco deve incluir testes de toxicidade por via inalatória. Embora, eventualmente, uma quantidade pequena de condensado da fumaça possa ser deglutida, depois de depositada nas mucosas da cavidade oral e da árvore

brônquica (de onde os movimentos ciliares do epitélio brônquico a transporta de volta à faringe), os efeitos danosos do tabagismo resultam predominantemente da inalação da fumaça. Quarto, o hábito de fumar resulta em exposição crônica aos produtos tóxicos da fumaça; portanto, os aditivos do tabaco devem ser submetidos a testes de toxicidade crônica, inclusive a ensaios de carcinogenicidade de longo prazo em roedores. Os testes de toxicidade crônica por via inalatória e os ensaios de carcinogenicidade são metodologicamente complexos, demoram muito tempo e requerem investimentos de recursos extremamente altos. Quinto, a fabricação dos cigarros envolve via de regra o emprego de misturas de muitos aditivos (alguns dos quais constituem eles próprios misturas complexas), e não o uso de apenas uns poucos aditivos. A combustão do tabaco gera um número indeterminado de produtos de pirólise dos ingredientes do revestimento e dos sabores de cobertura, o que torna a fumaça de cigarro uma mistura de ingredientes ainda mais complexa. Por conseguinte, de acordo com as estimativas atuais, a fumaça do cigarro contém mais de 4.600 compostos, entre os quais muitos carcinógenos comprovados ou suspeitos; isto é, substâncias classificadas como de risco carcinogênico “comprovado” (grau 1), “provável” (grau 2A) ou “possível” (grau 2B), segundo a classificação da Agência Internacional de Pesquisa em Câncer (IARC) para riscos de câncer em humanos^{5,10,18,19,20,21}. Prever a contribuição individual de uma substância química à toxicidade de misturas de múltiplos componentes e avaliar os riscos à saúde humana associados à exposição às misturas complexas é um dos temas mais desafiadores para a pesquisa toxicológica no século XXI. Quanto aos aditivos do tabaco, a questão é saber se os aditivos e os respectivos produtos de pirólise presentes na mistura de constituintes da fumaça, interagem de tal forma que a toxicidade global da fumaça seja maior do que a soma dos efeitos tóxicos dos componentes individuais da mistura. Para responder a essa pergunta, é necessário testar não apenas a mistura inteira, incluindo a mistura de tabaco mais os aditivos, como também, os próprios aditivos individuais.

Finalmente, do ponto de vista da saúde pública, pode parecer contraditório e eticamente questionável, alocar recursos de pesquisa para avaliar a “segurança” dos aditivos do tabaco. Cigarros pertencem a uma classe especial de produtos de consumo que não trazem claros benefícios para o usuário ou para a comunidade, ao mesmo tempo em que representam um risco substancial para a saúde dos fumantes ativos e passivos. Além disso, a fumaça do tabaco é altamente prejudicial à saúde, quer o tabaco queimado contenha aditivos ou não. É difícil justificar o sacrifício de um grande número de animais de laboratório apenas para demonstrar que os aditivos de tabaco exacerbam, não alteram, ou atenuam levemente a toxicidade inerente à fumaça do cigarro.

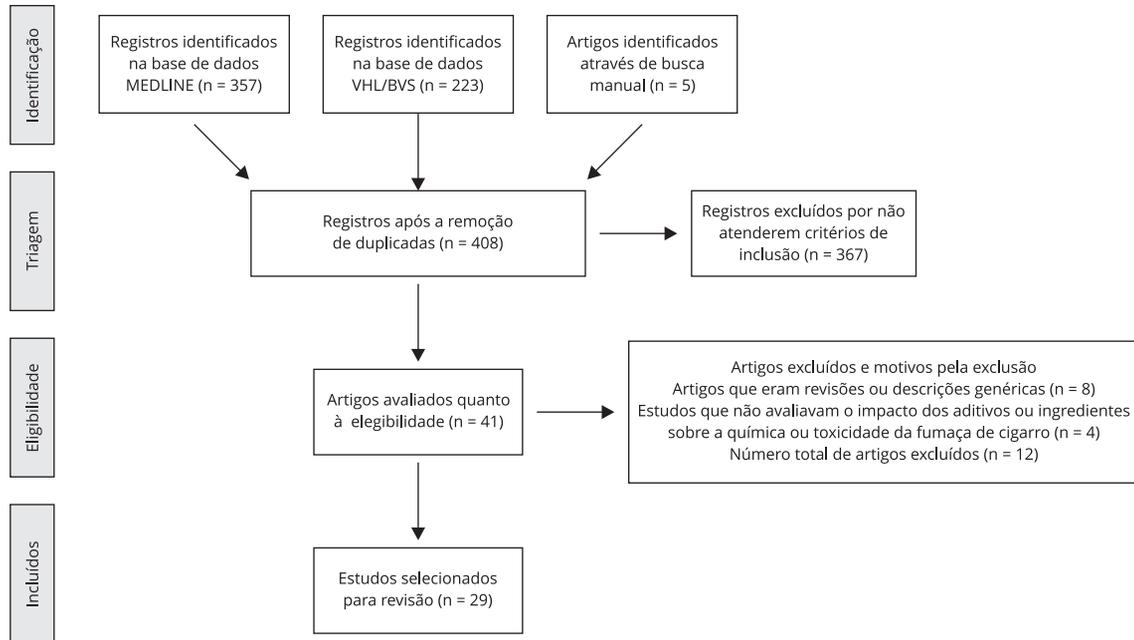
Esta revisão da literatura abordou os efeitos dos aditivos na composição química e toxicidade da fumaça do tabaco. Os autores fizeram uma avaliação crítica das qualidades positivas e limitações dos estudos que foram selecionados para a revisão. Também foram examinadas as propostas para esquemas escalonados de testes para a avaliação toxicológica dos aditivos do tabaco.

Materiais e métodos

Foram feitas buscas nas bases de dados eletrônicas MEDLINE e Biblioteca Virtual em Saúde (BVS) com a cadeia de busca em inglês “*tobacco additives* OR *tobacco ingredients*”. A busca abrangeu o período que inicia com a criação da respectiva base de dados até 2 de agosto de 2015. Para identificar outros estudos potencialmente elegíveis, foram examinadas também as listas de referências dos artigos selecionados, o relatório do grupo de trabalho internacional constituído pela Anvisa, e documentos da Anvisa e ABIFUMO¹⁷. Não houve restrição quanto ao idioma original do artigo. Houve um esforço no sentido de recuperar o texto completo de todos os estudos potencialmente relevantes. Separadamente, dois pesquisadores examinaram os títulos e resumos para inclusão ou exclusão, e revisaram de maneira independente os artigos selecionados para leitura completa e análise. Os artigos foram excluídos de acordo com os seguintes critérios de exclusão estabelecidos *a priori*: (1) comentários; (2) revisões ou visões gerais da literatura; (3) estudos teóricos, e (4) estudos observacionais em populações humanas. Os critérios prévios de elegibilidade dos estudos para a revisão foram: (1) estudos que investigaram os efeitos dos aditivos sobre a química e/ou toxicidade da fumaça, e (2) estudos que empregaram métodos experimentais. A Figura 1 mostra o fluxograma da busca na literatura e da seleção dos artigos. Uma limitação potencial dessa revisão sistemática é um possível viés de publicação.

Figura 1

Seleção dos estudos sobre o impacto dos aditivos do tabaco na composição química e toxicidade da fumaça de cigarros para a revisão, fluxograma PRISMA ⁷³.



Quase todos os estudos sobre a química e a toxicidade da corrente primária da fumaça (*mainstream smoke*), que foram identificados nas bases de dados pesquisadas, foram patrocinados pela indústria do tabaco (Tabelas 1 e 2). É possível que estudos que produziram resultados desfavoráveis aos interesses comerciais da indústria do tabaco tenham permanecido inéditos.

Resultados e discussão

Embora muitos dos ingredientes e aditivos do tabaco sejam usados na fabricação dos cigarros a partir dos anos 1970, a maioria dos estudos sobre a “segurança” dos aditivos foi publicada apenas nas duas últimas décadas (Tabelas 1 e 2). Os resultados globais dessa busca na literatura revelaram que os esforços da indústria para demonstrar que os aditivos usados atualmente são “seguros”, tem apoio principalmente em duas abordagens experimentais complementares: (1) avaliação do efeito de ingredientes individuais ou de misturas de aditivos sobre a composição química da fumaça de tabaco, com foco nos níveis de “analitos de Hoffman”; e (2) investigação do impacto dos aditivos sobre a mutagenicidade e citotoxicidade *in vitro*, e sobre a toxicidade sub-crônica *in vivo* da corrente primária da fumaça do cigarro.

Os efeitos dos aditivos do tabaco sobre a química da fumaça de cigarro

Os artigos de Paschke et al. ²² e Rodgman ^{23,24} analisaram os dados de estudos da indústria do tabaco gerados nos anos 1950, 1960 e 1970. Os autores (pesquisadores proeminentes filiados a empresas de produtos derivados do tabaco) examinaram não apenas os dados clínicos, toxicológicos e químicos encontrados em bases de acesso público, como também aqueles encontrados nas bases de dados

Tabela 1

Estudos experimentais sobre os efeitos dos ingredientes e aditivos do tabaco na composição química da fumaça do cigarro.

Estudo (patrocinador)	Descrição	Achados/conclusões
Rustemeier et al. ²⁶ (PMI)	Testou os efeitos de 333 ingredientes sobre os níveis de 55 componentes da fumaça primária identificados pela IARC como sendo motivo de preocupação quanto à carcinogenicidade.	A produção de material particulado total aumentou (entre 13% e 28%) em todos os cigarros que continham aditivos. Aumentos da quantidade relativa ao material particulado total para HCN, Cd, formaldeído, resorcinol e Pb.
Baker et al. ²⁷ (BAT)	Efeitos de 450 aditivos sobre os níveis de 44 "analitos de Hoffmann" na fumaça primária. Cigarros com vs sem aditivos, fumados por máquina; diversos métodos analíticos (GC, GC-MS, HPLC e outros); todos os analitos foram medidos no mesmo laboratório ao mesmo tempo.	Efeitos de aditivos sobre CO e material particulado total não foram significativos na maioria dos casos e não foram maiores de 10% para qualquer mistura de aditivos.
Baker et al. ²⁸ (BAT)	Efeitos de 29 ingredientes de revestimento (casing) e 3 umectantes sobre os níveis dos "analitos de Hoffmann" na fumaça primária. Cigarros com vs sem aditivos, fumados por máquina; diversos métodos analíticos (GC, GC-MS, HPLC e outros); todos os analitos foram medidos no mesmo laboratório ao mesmo tempo.	Níveis de formaldeído aumentaram até 26mcg (73%) em misturas de revestimento (casing) que continham açúcar. O acréscimo de glicerol aumentou os níveis de acroleína em 26%. Aumentos pequenos de outros analitos de Hoffmann.
Stavanja et al. ⁵⁴ (RJR)	Efeito da substituição do açúcar invertido por mel de abelha (5% do peso úmido), como material de revestimento (<i>casing</i>) dos cigarros, sobre a produção de componentes selecionados da fumaça primária.	A substituição do açúcar invertido por mel de abelha (5% do peso úmido) não teve impacto significativo na composição química da fumaça primária.
Carmines & Gaworsky ⁵⁵ (PMI)	Efeito da glicerina (3,2-8,4%/cigarro) sobre a produção de 38 analitos selecionados da fumaça primária.	A glicerina aumentou o material particulado total. Proporcionalmente ao material particulado total, a glicerina (6,2, 8,4%) aumentou a acroleína em 9% e diminuiu o acetaldeído, propionaldeído, aminas aromáticas, óxidos de nitrogênio, nitrosaminas específicas do tabaco e fenóis.
Carmines et al. ⁵⁶ (PMI)	Efeito do extrato de alcaçuz (1,5%-12%) sobre a produção de analitos selecionados da corrente primária da fumaça.	Proporcionalmente ao material particulado total, o extrato de alcaçuz em bloco (12,5%) aumentou PAH selecionados, arsênico, chumbo, fenol e formaldeído, enquanto o extrato de alcaçuz em pó (8% tabaco) aumentou PAH selecionados, fenol e formaldeído.
Stavanja et al. ⁵⁷ (RJR)	Efeito do HFCS (3%, 4%, 5%) sobre a produção de analitos selecionados da corrente primária da fumaça.	HFCS produziu pequenos aumentos do formaldeído, níveis de (<i>p</i> + <i>m</i>) -cresol e acetona, e pequenas reduções dos níveis de 4-(metil-nitrosamino)-1-(3-piridil)-1-butanona (NNK). Os autores concluíram que até 5% de HFCS no cigarro não altera a constituição química da corrente primária.
Lemus et al. ⁵⁸ (PMI)	Efeito da vanilina (0,67-3.109ppm) sobre a produção de 49 analitos, inclusive 5 metais, na corrente primária da fumaça.	O acréscimo da vanilina ao tabaco (até 3.109ppm) não teve influência sobre a composição química da corrente primária da fumaça.
Gaworsky et al. ⁵⁹ (PMI)	Efeito do PS (0, 0,15%-3,7%) sobre a produção de analitos selecionados da corrente primária da fumaça.	PS (3,7%) diminuiu a produção de material particulado total, CO, HCN, 2-nitropropano e TSN, e aumentou a de nicotina, 1,3-butadieno, isopreno e alguns PAHs. Os autores concluíram que níveis elevados de PS alteram a taxa de combustão, levando a alterações na química da corrente primária.
Stavanja et al. ⁶⁰ (RJR)	Efeito do (NH ₄) ₂ PO ₄ (0,5%-1%) e da ureia (0,2%-0,41%) sobre a produção de analitos selecionados da corrente primária da fumaça.	O acréscimo de (NH ₄) ₂ PO ₄ e de ureia aumentou as proporções de HCN, nicotina, amônio de hidroquinona e catecol no alcatrão, e aumentou o amônio e diminuiu o formaldeído. Os autores concluíram que o acréscimo de ingredientes não influenciou a química da corrente primária.

(continua)

Tabela 1 (continuação)

Estudo (patrocinador)	Descrição	Achados/conclusões
Gaworski et al. ⁶¹ (Altria)	Efeito do PG (0, 4%, 7%, 10%) sobre a produção de 41 analitos da corrente primária da fumaça.	O acréscimo de PG diminuiu os níveis de nicotina e de alguns outros analitos da corrente primária.
Gaworski et al. ⁶² (Altria)	Efeito de 95 ingredientes individuais sobre a produção de analitos selecionados da corrente primária da fumaça.	Níveis elevados de alguns ingredientes alteraram a quantidade de alguns analitos da corrente primária.
Coggins et al. ⁶³ (Altria)	Efeito de 10 compostos carbonílicos aromáticos (100-10.000ppm) sobre a produção de analitos selecionados da corrente primária da fumaça.	O acréscimo dos compostos carbonílicos testados não alterou a composição química da corrente primária.
Coggins et al. ⁶⁴ (Altria)	Efeito de 8 álcoois aromáticos e alifáticos (100-24.000ppm) sobre a produção de analitos selecionados da corrente primária da fumaça.	O acréscimo do eugenol causou reduções dose-dependentes dos níveis de alguns analitos da corrente primária.
Coggins et al. ⁶⁵ (Altria)	Efeito de 11 carboidratos e ingredientes de produtos naturais sobre a produção de analitos selecionados da corrente primária da fumaça.	O acréscimo de carboidratos aumentou os níveis de formaldeído na corrente primária. O D-sorbitol e sacarose causaram reduções de 60%-80% nos níveis de alguns analitos da corrente primária, enquanto o acréscimo de outros ingredientes resultou apenas em alterações mínimas.
Coggins et al. ⁶⁶ (Altria)	Efeito de 10 ingredientes derivados do cacau sobre a produção de analitos selecionados da corrente primária da fumaça.	O acréscimo de ingredientes derivados do cacau não produziu alterações consistentes da composição química da corrente primária da fumaça.
Coggins et al. ⁶⁷ (Altria)	Efeito de 8 ácidos carboxílicos aromáticos/alifáticos (100-90.000ppm) sobre a produção de analitos selecionados da corrente primária da fumaça.	O acréscimo de alguns ingredientes em altas concentrações resultou em esporádicas alterações dose-dependentes da produção de alguns componentes da corrente primária.
Coggins et al. ⁶⁸ (Altria)	Efeito de (NH ₄) ₂ PO ₄ (até 50.000 ppm); NH ₄ OH (até 11.160 ppm) +(NH ₄) ₂ PO ₄ sobre a produção de 40 analitos da corrente primária da fumaça.	Reduções substanciais dos níveis de formaldeído na corrente primária. Alterações esporádicas de alguns poucos analitos, sem evidência de relação dose-resposta.
Coggins et al. ⁶⁹ (Altria)	Efeito de 32 óleos essenciais e resinas sobre a produção de analitos selecionados da corrente primária da fumaça.	O acréscimo dos ingredientes produziu apenas alterações mínimas na composição química da corrente primária, com exceção dos óleos de hortelã-pimenta e de menta, que causaram reduções de até 40%-60% dos níveis de alguns analitos.
Coggins et al. ⁷⁰ (Altria)	Efeito de 15 compostos carbonílicos alifáticos sobre a produção de analitos selecionados da corrente primária da fumaça.	Os níveis de diversos analitos na corrente primária diminuíram em função do acréscimo do triacetato de glicerol (GTA, 100.000ppm). Não houve mudança com o acréscimo de outros ingredientes.
Coggins et al. ⁷¹ (Altria)	Efeito de 3 compostos nitrogenados heterocíclicos (10-10.000ppm) sobre a produção de analitos selecionados da corrente primária da fumaça.	O DEP levou a aproximadamente 10% de alterações na química da corrente primária da fumaça. Não houve mudança pelo acréscimo de AP ou material particulado total.
Coggins et al. ⁷² (Altria)	Efeito do acetato de vinil etileno, acetato de polivinil e amido (adesivos) sobre a produção de analitos selecionados.	Houve algumas diferenças nos níveis de diversos analitos na corrente primária da fumaça em função da quantidade de adesivo adicionada.

Altria: em 2003, a PMI mudou de nome para Altria Group Inc.; AP: acetil piridina; CO: monóxido de carbono; Cd: cádmio; DEP: dietilpirazina; DMBA: 7,12-dimetilbenz(a)antraceno; GC: cromatografia gasosa; GC-MS: cromatografia gasosa com espectrometria de massa; GTA: triacetato de glicerol; GVP: fase gás/vapor; HCN: cianeto de hidrogênio ou ácido cianídrico; HFCS: xarope de milho rico em frutose; HPLC: cromatografia líquida de alta eficiência; IARC: Agência Internacional de Pesquisa em Câncer; JTI: Japan Tobacco Inc; LT: Lorillard Tobacco Co.; NR teste de capturação de Vermelho Neutro em células embrionárias de camundongo Balb/c 3T3; NR-COH: teste de citotoxicidade por capturação de Vermelho Neutro em células COH; Pb: chumbo; PBS: tampão fosfato-salina; PG: propileno glicol; PMI: Philip Morris International; PS: sorbato de potássio; RJR: RJ Reynolds Tobacco Co.

Tabela 2

Estudos experimentais sobre efeitos de ingredientes e aditivos do tabaco na toxicidade da corrente primária da fumaça do cigarro.

Estudo (patrocinador)	Descrição		Achados/Conclusões	Comentários do revisor
	Ingrediente	Método		
Suber et al. ⁷³ (RJR)	PG (0, 0,16-2,2mg/L)	Inalação, rato, 90 dias (6h/dia, 5 dias/semana).	Aumento no número de células calciformes ou no teor de mucina nas células calciformes das vias nasais, com exposição de média a alta. Nas concentrações mais altas, o PG provocou hemorragia nasal e secreção ocular, possivelmente como resultado da desidratação das narinas e olhos.	Estudo de toxicidade por inalação do PG. Não investigou o impacto do PG sobre a toxicidade da corrente primária da fumaça do tabaco.
Gaworski et al. ³⁴ (LT)	L-Mentol (5.000ppm)	Inalação, rato, 90 dias (1h/dia, 5 dias/semana; corrente primária (0, 200, 600, 1.200mg material particulado total/m ³).	Cigarros experimentais (com) e controles (sem aditivos) produziram efeitos tóxicos dose-dependentes semelhantes, sugerindo que o acréscimo de mentol ao tabaco não produziu toxicidade adicional.	Não é claro o poder estatístico dos experimentos.
Gaworski et al. ³⁵ (LT)	150 ingredientes	Teste de 26 semanas na pele do dorso de camundongos. Material particulado total da corrente primária foi testado para atividade promotora. N = 30-50.	O material particulado total foi agente promotor de tumores. A incidência, latência e multiplicidade dos tumores cutâneos foram relacionadas à dose de material particulado total. Não foi observada nenhuma diferença entre os cigarros com e sem aditivos. Conclusão: os aditivos não aumentaram a carcinogenicidade da fumaça primária.	O material particulado total de cigarros com e sem aditivos foram promotores de tumores cutâneos. O valor preditivo do teste é maior para detecção de carcinógenos de contato do que para detecção de carcinógenos que agem em órgãos internos.
Vanscheeuwijck et al. ³² (PMI)	333 ingredientes (3 grupos)	Inalação, rato, 90 dias (6h/dia, 7 dias/semanas); fumaça primária (150µg material particulado total/L) N = 10-14.	Achados relacionados à exposição à corrente primária da fumaça: hiperplasia e metaplasia escamosa do epitélio do trato respiratório, atrofia do epitélio olfativo e acúmulo de macrófagos alveolares pigmentados, atrofia tímica (M) e espessamento do epitélio da laringe. Não houve diferenças entre cigarros com e sem aditivos. Conclusão: os aditivos não aumentam a toxicidade da corrente primária da fumaça.	As correntes primárias da fumaça dos cigarros com e sem aditivos foram tóxicas e irritantes para o trato respiratório. Não é claro o poder estatístico dos experimentos.

(continua)

Tabela 2 (continuação)

Estudo (patrocinador)	Descrição		Achados/Conclusões	Comentários do revisor
	Ingrediente	Método		
Roemer et al. ²⁹ (PMI)	333 ingredientes (dose baixa/ alta)	SA (TPM); NR, Balb/c 3T3 (material particulado total, GVP.	Material particulado total foi mutagênico. Material particulado total e GVP foram citotóxicos. Não houve diferenças entre cigarros com e sem aditivos. Conclusão: os ingredientes adicionados não aumentaram a genotoxicidade e citotoxicidade da corrente primária da fumaça. Foi sugerido que (fixando o poder estatístico em 80%), os testes de SA com TA98 e 100 detectariam diferenças em torno de 20%. O teste de NR detectaria diferenças em torno de 30%.	O material particulado total de cigarros com e sem aditivos foram mutagênicos para as linhagens TA98, 100, 1537 (mas não para TA102 e 1535). O material particulado total e GVP de cigarros com e sem aditivos foram citotóxicos. Não é claro o poder estatístico dos experimentos.
Heck et al. ³³ (LT)	Glicerina, PG	Inalação, rato, 90 dias (1h/dia, 5d/semana); fumaça primária (350mg material particulado total/m ³).	Achados relacionados à corrente primária da fumaça: macrófagos alveolares pigmentados difusos e focais, e inflamação intersticial crônica nos pulmões, hiperplasia do epitélio da laringe, metaplasia escamosa, formação de crostas e hiperplasia epitelial da região nasal. O estudo por via inalatória não mostrou diferenças relevantes entre os cigarros com vs. cigarros sem aditivos Conclusão: O acréscimo de glicerina e PG não aumentou a toxicidade da corrente primária da fumaça.	O estudo de inalação mostrou que a corrente primária da fumaça dos cigarros com e sem aditivos causou inflamação e efeitos irritativos no trato respiratório. Não é claro o poder estatístico dos experimentos.
Stavanja et al. ⁵⁴ (RJR)	Mel de abelha (5% do peso úmido)	SA (TA98, 100), SCE- COH (material particulado total). Inalação, 90 dias (1h/dia, 5 dias/semana); fumaça primária (0,06, 0,2, 0,8 mg/material particulado úmido total/L). 30 semanas teste na pele do dorso de camundongo.	SA (TA98, 100), testes de SCE-COH, inalação e teste na pele do dorso de camundongos não evidenciaram diferenças entre cigarros com e sem aditivos. Conclusão: tabaco com mel mostrou atividade toxicológica comparável à de cigarros com açúcar invertido.	Material particulado total da fumaça de cigarros com e de cigarros sem aditivos foi genotóxico e exibiu atividade tumorigênica. A corrente primária da fumaça foi tóxica e irritante para o trato respiratório dos ratos. Não é claro o poder estatístico dos experimentos.

(continua)

Tabela 2 (continuação)

Estudo (patrocinador)	Descrição		Achados/Conclusões	Comentários do revisor
	Ingrediente	Método		
Carmines & Gaworsky ⁵⁵ (PMI)	glicerina (3,2%-8,4%/ cigarro)	Inalação, rato, 90 dias (6h/dias, 7dias/semana); fumaça primária (150µg material particulado total/L); N = 10. SA (material particulado total); NR, Balb/c 3T3 (material particulado total, GVP).	Os testes de SA e NR não mostraram diferenças entre a corrente primária da fumaça de cigarros com e sem aditivos. O teste do micronúcleo <i>in vivo</i> (inalação por 90 dias) foi negativo para a fumaça dos cigarros com e sem aditivos. Achados relacionados à corrente primária da fumaça: hiperplasia e outras alterações do epitélio nasal e olfativo, acúmulo de macrófagos nos pulmões e hiperplasia/hipertrofia das células caliciformes do epitélio nasal. Conclusão: o acréscimo de glicerina não aumentou a toxicidade da fumaça primária.	O material particulado total da fumaça de cigarros com e sem aditivos foi mutagênico. Material particulado total e GVP da fumaça de cigarros com e sem aditivos foram citotóxicos. Teste de MN <i>in vivo</i> não respondeu à corrente primária da fumaça. Não é claro o poder estatístico dos experimentos.
Carmines et al. ⁵⁶ (PMI)	Extrato de alcaçuz (1,5%-12%)	Inalação, rato, 90 dias (6h/dia, 7 dias/semanas); fumaça primária (150µg material particulado total/L), N = 10, teste de MN (estudo de inalação). SA (material particulado total); NR Balb/c 3T3 (material particulado total, GVP).	Testes de SA e NR não mostraram diferenças entre material particulado total da fumaça de cigarros com e sem aditivos. A corrente primária da fumaça de cigarros com 12,5% de extrato de alcaçuz aumentou a incidência e gravidade da hiperplasia do epitélio nasal. Conclusão: Em níveis iguais ou inferiores a 5%, o extrato de alcaçuz não alterou a toxicidade da corrente primária da fumaça.	Material particulado total da fumaça de cigarros com e sem aditivos foi mutagênico. Teste de MN <i>in vivo</i> não respondeu à corrente primária da fumaça. Não é claro o poder estatístico dos experimentos.
Renne et al. ³¹ (JTI)	165 flavorizantes de uso infrequente; 8 de uso frequente.	Inalação, rato, 90 dias (1h/dia, 5 dias/semanas); SA (material particulado total).	Testes de SA não mostraram diferenças entre material particulado total da fumaça de cigarros com e sem aditivos. Achados relacionados à corrente primária da fumaça: hiperplasia associada à concentração, metaplasia escamosa e respostas inflamatórias no trato respiratório (diminuíram ou desapareceram depois de período de recuperação). Conclusão: os ingredientes do tabaco adicionados não aumentaram a toxicidade da corrente primária da fumaça.	Material particulado total da fumaça de cigarros com e sem aditivos foi mutagênico. Estudo por via inalatória mostrou efeitos danosos associados à concentração do material particulado no tecido epitelial do trato respiratório. Não é claro o poder estatístico dos experimentos.

(continua)

Tabela 2 (continuação)

Estudo (patrocinador)	Descrição		Achados/Conclusões	Comentários do revisor
	Ingrediente	Método		
Stavanja et al. 57 (RJR)	HFCS (3%, 4%, 5%)	SA (TA98, 100), SCE-COH. NR- COH (material particulado total). Inalação (1h/dia, 5 dias/ semana); fumaça primária (0,08, 0,26, 0.8mg/material particulado úmido total/L). teste cutâneo em dorso de camundongo, 30 semanas.	SA (TA98, 100), SCE-COH, NR-COH, estudo por via inalatória e teste na pele do dorso de camundongos não mostraram diferenças entre a fumaça de cigarros com e sem aditivos. Conclusão: os aditivos não aumentaram a toxicidade da corrente primária da fumaça.	Material particulado total da fumaça de cigarros com e sem aditivos foi genotóxico, citotóxico e mostrou atividade tumorigênica. A corrente primária da fumaça foi tóxica e irritante para o trato respiratório dos ratos. Não é claro o poder estatístico dos experimentos.
Lemus et al. 58 (PMI)	Vanilina (0, 67- 3.109ppm)	SA (material particulado total). NR Balb/c 3T3 (material particulado total, GVP). Inalação, rato, 90 dias. (6h/ dia); corrente primária (150mg material particulado total/m³).	Os testes de NR e SA não mostraram diferenças entre a fumaça de cigarros com níveis diferentes de vanilina. Estudos por via inalatória não mostraram diferenças entre os grupos. A maioria das alterações após exposição por 90 dias apresentava recuperação em 42 dias após a inalação. Conclusão: a vanilina, em concentrações de até 3.109ppm, não alterou uma ampla gama de desfechos toxicológicos.	Não é claro o poder estatístico dos experimentos.
Gaworsky et al. 59 (PMI)	OS (0, 0,15%-37%)	Inalação, rato, 90 dias (6h/ dia); corrente primária (15µg material particulado total/L), N = 10, teste de MN (inalação). SA (material particulado total); NR Balb/c 3T3 (material particulado total, GVP).	Os testes de SA e NR não mostraram diferenças entre a corrente primária da fumaça de cigarros com e sem aditivos. Os achados histopatológicos relacionados à corrente primária foram consistentes com aqueles de estudos anteriores por via inalatória. O estudo por via inalatória não mostrou diferenças relevantes entre a fumaça de cigarros com e sem aditivos. Conclusão: o acrécimo de PS não aumentou a toxicidade da corrente primária da fumaça.	O material particulado total da fumaça de cigarros com e sem aditivos foi mutagênico. O material particulado total e GVP da fumaça de cigarros com e sem aditivos foram citotóxicos. O estudo por via inalatória mostrou efeitos danosos dose-dependentes da corrente primária da fumaça sobre o tecido epitelial do trato respiratório. Não é claro o poder estatístico dos experimentos.

(continua)

Tabela 2 (continuação)

Estudo (patrocinador)	Descrição		Achados/Conclusões	Comentários do revisor
	Ingrediente	Método		
Stavanja et al. ⁶⁰ (RJR)	(NH ₄) ₂ PO ₄ (0,5%-1%) Ureia (0,2%-0,41%)	SA (TA98, 100), SCE-COH (material particulado total). Inalação (1h/dia, 5 dias/semama); fumaça primária (0,06, 0,2, 0,8mg/ material particulado úmido total/L). Teste na pele do dorso de camundongos, 30 semanas.	SA (TA98, 100), Os testes de SCE-COH, estudo por via inalatória e ensaio na pele do dorso de camundongo não mostraram diferenças entre cigarros com e sem aditivos. Conclusão: os ingredientes do tabaco adicionados não aumentaram a toxicidade da corrente primária da fumaça.	Material particulado total da fumaça de cigarros com e sem aditivos foi genotóxico e exibiu atividade tumorigênica. A corrente primária da fumaça foi tóxica e irritante para o trato respiratório dos ratos. Não é claro o poder estatístico dos experimentos.
Gaworski et al. ⁶¹ (Altria)	PG (0, 4%, 7% e 10%)	SA (material particulado total). NR Balb/c 3T3 (material particulado total, GVP). Inalação, rato, 90 dias (6h/dia, 7 dias/semana); fumaça primária (150mg material particulado total/m ³)	Os testes de NR e SA não mostraram diferenças entre a fumaça de cigarros com e sem aditivos. Estudo por via inalatória mostrou alterações mínimas causadas pelo PG, a maior parte das quais apresentava recuperação em até 42 dias pós-inalação.	Não é claro o poder estatístico dos experimentos.
Gaworski et al. ⁶² (Altria)	95 ingredientes	SA (material particulado total). NR Balb/c 3T3 (material particulado total, GVP). 31 ingredientes: inalação, rato, 90 dias (1h/dia)	Os testes de SA e NR não mostraram diferenças entre a fumaça de cigarros com e sem aditivos. Os achados histopatológicos relacionados à corrente primária foram consistentes com aqueles de estudos anteriores. Estudo por via inalatória não mostrou diferenças relevantes entre a fumaça de cigarros com e sem aditivos. Conclusão: os aditivos não aumentaram a toxicidade da corrente primária da fumaça.	Não é claro o poder estatístico dos experimentos.
Coggins et al. ⁶³ (Altria)	10 compostos carbonílicos aromáticos (100-10.000ppm)	SA (material particulado total). NR Balb/c 3T3 (material particulado total, GVP). Etil-vanilina: Inalação em rato, 90 dias (1h/dia).	Testes de SA e NR não mostraram diferenças entre a fumaça de cigarros com e sem aditivos. Os achados histopatológicos da corrente primária da fumaça foram consistentes com aqueles de estudos anteriores. Estudo por via inalatória não mostrou diferenças relevantes entre a fumaça de cigarros com e sem etil-vanilina. Conclusão: os ingredientes do tabaco adicionados não aumentaram a toxicidade da corrente primária da fumaça.	Não é claro o poder estatístico dos experimentos.

(continua)

Tabela 2 (continuação)

Estudo (patrocinador)	Descrição		Achados/Conclusões	Comentários do revisor
	Ingrediente	Método		
Coggins et al. ⁶⁵ (Altria)	8 alcoóis aromáticos e alifáticos (100-24.000ppm)	SA (material particulado total). NR Balb/c 3T3 (material particulado total, GVP). álcool benzílico, propil-parabeno, sabor de rum; inalação, rato, 90 dias (1h/dia).	O eugenol causou uma redução concentração-relacionada da citotoxicidade do VGP. Em todos os outros casos, os testes de SA e NR não mostraram diferenças entre a fumaça de cigarros com e sem aditivos. Estudo por via inalatória mostrou apenas diferenças esporádicas entre a fumaça de cigarros com e sem aditivos. Conclusão: os ingredientes do tabaco adicionados não aumentaram a toxicidade da corrente primária da fumaça.	Não é claro o poder estatístico dos experimentos.
Coggins et al. ⁶⁵ (Altria)	11 carboidratos e ingredientes de produtos naturais	SA (material particulado total). NR Balb/c 3T3 (material particulado total, GVP). 10 ingredientes: inalação em rato, 90 dias (1h/dia).	A maltodextrina diminuiu, e o suco de ameixa aumentou a citotoxicidade. Em todos os outros casos, os testes de SA e NR não mostraram diferenças entre a fumaça de cigarros com e sem aditivos. Estudos por via inalatória mostraram apenas diferenças esporádicas entre a fumaça de cigarros com e sem aditivos. Conclusão: Os ingredientes adicionados não aumentaram a toxicidade da corrente primária da fumaça.	Não é claro o poder estatístico dos experimentos.
Coggins et al. ⁶⁶ (Altria)	10 ingredientes derivados do cacau	SA (material particulado total). NR Balb/c 3T3 (material particulado total, GVP). 5 ingredientes derivados do cacau: inalação, rato, 90 dias (1h/dia)	Os testes de SA e NR não mostraram diferenças entre a fumaça de cigarros com e sem aditivos. Um dos ingredientes do cacau causou aumento nos graus de gravidade de lesões histopatológicas (não dose-relacionado). Em todos os outros casos, estudos por via inalatória não mostraram diferenças entre a fumaça de cigarros com e sem aditivos. Conclusão: os ingredientes do tabaco adicionados não aumentaram a toxicidade da corrente primária da fumaça.	Não é claro o poder estatístico dos experimentos.
Coggins et al. ⁶⁷ (Altria)	8 ácidos carboxílicos aromáticos/alifáticos (100-90.000ppm)	SA (material particulado total). NR Balb/c 3T3 (material particulado total, GVP). Inalação, rato, 90 dias (1h/d).	O ácido láctico causou uma redução da citotoxicidade. Em todos os outros casos, os testes de SA e NR não mostraram diferenças entre a fumaça de cigarros com e sem aditivos. O ácido láctico produziu reduções dose-relacionadas das alterações histopatológicas limitadas às vias nasais. Estudos por via inalatória não mostraram outras diferenças entre a fumaça de cigarros com e sem aditivos. Conclusão: os ingredientes adicionados não aumentaram a toxicidade da corrente primária da fumaça.	Não é claro o poder estatístico dos experimentos.

(continua)

Tabela 2 (continuação)

Estudo (patrocinador)	Descrição		Achados/Conclusões	Comentários do revisor
	Ingrediente	Método		
Coggins et al. ⁶⁸ (Altria)	(NH ₄) ₂ PO ₄ (até 50.000ppm); NH ₄ OH (até 11.160ppm) + (NH ₄) ₂ PO ₄	SA (material particulado total). NR Balb/c 3T3 (material particulado total, GVP). Inalação em rato, 90 dias. (1h/dia).	As diferenças, quando presentes, ocorreram esporadicamente, sem evidência de relação dose-efeito. Conclusão: o difosfato de amônio e hidróxido de amônio, mesmo em níveis elevados, causaram sequelas toxicológicas mínimas.	Não é claro o poder estatístico dos experimentos.
Coggins et al. ⁶⁹ (Altria)	32 óleos e resinas essenciais	SA (material particulado total). NR Balb/c 3T3 (material particulado total, GVP). 7 ingredientes: Inalação, rato, 90 dias (1h/dia).	Com exceção de uma redução dose-dependente da citotoxicidade, redução do ganho ponderal e atrofia do epitélio olfativo com óleo de menta, as diferenças, quando presentes, ocorreram esporadicamente, sem evidência de relação dose-efeito. Conclusão: os óleos essenciais e resinas testados produziram sequelas toxicológicas mínimas, mesmo quando adicionados em concentrações elevadas.	Não é claro o poder estatístico dos experimentos.
Coggins et al. ⁷⁰ (Altria)	15 compostos carbonílicos alifáticos	SA (material particulado total). NR Balb/c 3T3 (material particulado total, GVP). GTA: Inalação, rato, 90 dias (1h/dia).	O GTA (100.000ppm) reduziu a citotoxicidade e a mutagenicidade (TA1537 w/S9). Em todos os outros casos, os testes de SA e NR não mostraram diferenças entre a fumaça de cigarros com e sem aditivos. Estudo por via inalatória não mostrou diferenças entre a fumaça de cigarros com e sem GTA. Conclusão: Os ingredientes adicionados não aumentaram a toxicidade da corrente primária da fumaça.	Não é claro o poder estatístico dos experimentos.
Coggins et al. ⁷⁰ (Altria)	Compostos nitrogenados heterocíclicos (10-10.000ppm)	SA (material particulado total), NR Balb/c 3T3 (material particulado total, GVP).	Os testes de SA e NR não mostraram diferenças entre a fumaça de cigarros com e sem aditivos.	Não é claro o poder estatístico dos experimentos.
Coggins et al. ⁷¹ (Altria)	Acetato de vinil de etileno, acetato de polivinil, amido (adesivos)	SA (material particulado total). NR Balb/c 3T3 (material particulado total, GVP). Inalação em rato, 90 dias (1h/dia).	Os testes de NR e SA não mostraram diferenças entre a fumaça de cigarros com e sem aditivos. Estudo por via inalatória não mostrou diferenças entre a fumaça de cigarros com e sem aditivos. Conclusão: os ingredientes adicionados não aumentaram a toxicidade da corrente primária da fumaça.	Não é claro o poder estatístico dos experimentos.

Altria: em 2003, a PMI mudou de nome para Altria Group Inc.; Cd: cádmio; CO: monóxido de carbono; COH: células de ovário de hamster chinês; GC: cromatografia gasosa; GC-MS: cromatografia gasosa com espectrometria de massa; GTA: triacetato de glicerol; GVP: fase gás/vapor; HCN: cianeto de hidrogênio ou ácido cianídrico; HFCS: xarope de milho rico em frutose; HPLC: cromatografia líquida de alta eficiência; IARC: Agência Internacional de Pesquisa em Câncer; JTI: Japan Tobacco Inc; LT: Lorillard Tobacco Co.; MN: teste do micronúcleo em medula óssea de roedor (camundongo); TPA: 12-O-tetradecanoil-forbol-acetato, agente iniciador; DMBA: 7,12-dimetilbenz(a)antraceno; NR teste de captação de Vermelho Neutro em células embrionárias de camundongo Balb/c 3T3; NR-COH: teste de citotoxicidade por captação de Vermelho Neutro em células COH; Pb: chumbo; PBS: tampão fosfato-salino; PG: propileno glicol; PMI: Philip Morris International; PS: sorbato de potássio; RJR: RJ Reynolds Tobacco Co; SA: ensaio Salmonella/microsoma com cepas TA98, 100, 102, 1535 e 1537, com e sem acréscimo de fígado de rato S9 (induzido por Aroclor 1254); SCE/COH: teste de troca de cromátides irmãs em células de ovário de hamster chinês.

internas das empresas, e concluíram que os aditivos flavorizantes, os materiais do revestimento (*casing*) e os umectantes não aumentavam de forma significativa os teores de hidrocarbonetos aromáticos policíclicos (PAH) e de benzo[a]pireno (B[a]P) na corrente primária da fumaça dos cigarros^{4,23,24}. A presente revisão identificou uma série de estudos mais recentes a respeito dos efeitos dos ingredientes e aditivos sobre os níveis de um grupo mais amplo de constituintes de interesse toxicológico (os analitos de Hoffmann) na corrente primária da fumaça do cigarro.

Os analitos de Hoffmann consistem em 44 compostos de interesse toxicológico que são encontrados na corrente primária da fumaça. Dentre os analitos de Hoffmann, apenas o alcatrão, a nicotina e o monóxido de carbono são produzidos em quantidades da ordem de mg por cigarro, enquanto 29 compostos (formaldeído, benzeno, acetaldeído, 1,3 butadieno e outros) estão presentes em quantidades da ordem de µg/cigarro, e o restante em quantidades de ng/cigarro. Os analitos de Hoffmann são assim chamados em reconhecimento à relevante contribuição feita por Dietrich Hoffmann ao estudo da carcinogenicidade do tabaco²⁵. Ao longo de uma carreira altamente produtiva, Hoffmann (1924-2011) publicou uma série de estudos analíticos sobre os componentes carcinogênicos da fumaça do tabaco²⁵. Muitos cientistas da indústria, das agências e da academia acreditam que uma diminuição significativa dos níveis dos analitos de Hoffmann na fumaça do tabaco poderia resultar em cigarros menos perigosos para a saúde⁴.

Como resumido na Tabela 1, os estudos realizados pela indústria concluíram, invariavelmente, que os aditivos individuais e as misturas de aditivos não têm efeito, ou têm apenas um efeito pequeno sobre os níveis dos analitos de Hoffmann na corrente primária da fumaça dos cigarros. Entretanto, um estudo de Rustemeier et al.²⁶ mostrou a intensificação da produção de material particulado total (entre 13% e 28%), além de um aumento da produção (por cigarro) de vários componentes da fumaça em cigarros que continham misturas de aditivos. Quando a produção de analitos individuais foi normalizada levando em conta a produção de material particulado total (isto é, a quantidade de cada analito individual foi avaliada com base em quantidades iguais de material particulado total), foi observada uma redução da quantidade da maioria dos analitos. Entretanto, os níveis de formaldeído, cianeto de hidrogênio ou ácido cianídrico, cádmio, chumbo e resorcinol continuavam elevados, mesmo quando avaliados enquanto produção de analitos em relação à produção de material particulado total. De acordo com Rustemeier et al.²⁶, as avaliações comparativas tiveram como base a quantidade de constituintes individuais da fumaça em relação à produção de material particulado total, e não a quantidade absoluta por cigarro, porque os cigarros comercializados são ajustados e enquadrados em segmentos específicos, de acordo com a quantidade produzida de alcatrão (material particulado total). Estudos posteriores de Baker et al.^{27,28} sobre o impacto dos ingredientes/aditivos na composição da fumaça de cigarro identificaram aumentos (de até 73%) do formaldeído (em virtude da adição de misturas de revestimentos que continham açúcares), acroleína (até 26%, em decorrência da adição de glicerol), além de mudanças menores da quantidade dos outros analitos de Hoffmann. Com exceção dos aumentos relatados da produção de material particulado total por cigarro, e dos níveis de formaldeído, acroleína, cádmio, chumbo, cianeto de hidrogênio e resorcinol em relação à produção de material particulado total, os estudos patrocinados pela indústria concluíram que a adição de ingredientes às misturas de tabaco não aumentava de forma significativa a quantidade dos constituintes tóxicos da corrente primária da fumaça. No entanto, os analitos de Hoffmann representam apenas uma pequena parte dos cerca de 4.600 constituintes da fumaça de cigarro⁴. Vários compostos suspeitos de serem carcinógenos (p.ex., furfural, óxido de etileno, óxido de propileno, elementos radioativos e radicais) não constam da lista de 44 componentes que foram testados⁴.

Efeitos dos aditivos de tabaco na toxicidade da fumaça de cigarro

A Tabela 2 mostra que o impacto dos aditivos de tabaco na toxicidade da fumaça primária do cigarro foi investigado através de testes *in vitro* de mutagenicidade (teste de Ames) e de citotoxicidade em células de mamíferos (captação do Vermelho Neutro)^{29,30,31}, e de estudos *in vivo* de toxicidade sub-crônica (90 dias) por via inalatória em ratos^{31,32,33,34}. Além dessas pesquisas (Tabela 2), um estudo de toxicidade sub-crônica (26 semanas) investigou a atividade promotora de tumores de condensados da fumaça de cigarros, produzidos com e sem aditivos, no teste de carcinogenicidade em duas etapas, realizado na pele do dorso de camundongo³⁵.

Testes *in vivo* de toxicidade

Nos testes de toxicidade sub-crônica por via inalatória, os ratos foram expostos, apenas pelo focinho (*nose-only*), à fumaça de cigarro gerada por máquinas de fumar, ajustadas para fornecer fumaça com uma concentração bastante constante de material particulado total, tanto aos animais experimentais (fumaça de cigarros com aditivos), quanto aos respectivos controles (cigarros sem aditivos). Por conseguinte, todos os testes *in vitro*, e o teste *in vivo* na pele do dorso de camundongos, compararam as fumaças dos cigarros experimentais (com aditivos) e controles (sem aditivos) ajustadas para conter quantidades iguais de condensado da fumaça (material particulado total). Portanto, os testes *in vitro* e *in vivo* de toxicidade compararam, em animais experimentais e controles, fumaças de cigarro com quantidades iguais de material particulado total. Sob essas condições experimentais, um aumento da quantidade de material particulado total por cigarro, causado pela incorporação de aditivos ²⁶, não tem qualquer influência sobre o resultado dos testes de toxicidade. De acordo com os toxicologistas da indústria do tabaco, o ajuste da produção de material particulado total na fumaça testada seria a abordagem mais realista para a pergunta a ser respondida por esses estudos, porque os cigarros comerciais são fabricados para serem enquadrados em segmentos de mercado específicos em termos do conteúdo total de material particulado (ou de “alcatrão”).

Uma limitação, comum a todos os experimentos que investigaram os efeitos dos aditivos do tabaco sobre a toxicidade da fumaça do cigarro, é a falta de clareza sobre o poder estatístico para detectar diferenças entre a fumaça com e sem aditivos, quando existe realmente uma diferença. Roemer et al. ²⁹ sugerem que testes de mutagenicidade com as linhagens de *Salmonella typhimurium* TA98 e TA100, e de ensaios de citotoxicidade envolvendo a captação de Vermelho Neutro, são capazes de detectar diferenças de cerca de 20% e 30%, respectivamente. Em função das amostras pequenas e da grande variabilidade dos desfechos (*endpoints*) de toxicidade, é razoável supor que os estudos *in vivo* de toxicidade sub-crônica listados na Tabela 2 também tenham poder insuficiente para detectar diferenças pequenas, porém relevantes do ponto de vista toxicológico, entre os efeitos da fumaça de cigarros experimentais (com aditivos) e os da fumaça dos controles sem aditivos.

A duração dos testes de toxicidade sub-crônica (90 dias) por via inalatória (Tabela 2) é, obviamente, insuficiente para revelar os efeitos carcinogênicos no longo prazo da corrente primária da fumaça do cigarro. Nessa linha, os estudos de toxicidade e carcinogenicidade de dois anos de duração em roedores ainda são o principal método experimental pelo qual as substâncias químicas são identificadas como tendo o potencial de causar câncer em humanos. Os testes de toxicidade crônica em roedores são importantes para evidenciar os riscos de câncer, sempre que a exposição às substâncias químicas que atingem a circulação sistêmica ocorre regularmente ao longo de uma parte substancial da vida do indivíduo. A importância de investigar sistematicamente um grande número de tecidos após a exposição crônica de roedores é reforçada pelas evidências epidemiológicas que sugerem que o tabagismo aumenta o risco de câncer em múltiplos órgãos, tais como o pulmão, a laringe, o esôfago, a boca, a faringe, a bexiga, o pâncreas, o rim, o fígado, o estômago, os intestinos, o colo uterino, o ovário e o nariz, além de alguns tipos de leucemia ^{18,36,37}. Entretanto, estudos de carcinogenicidade por inalação crônica da corrente primária de fumaça de cigarros em ratos, camundongos, cobaias, cães e primatas não humanos produziram resultados negativos, ou apenas marginalmente positivos em relação ao câncer de pulmão e de outros tecidos ^{38,39,40,41,42}. Os resultados negativos para fumaça do tabaco em testes de toxicidade/carcinogenicidade crônica por via inalatória estão em discordância com as abundantes evidências epidemiológicas de que o tabagismo ativo (e passivo) aumenta consideravelmente os riscos de câncer de pulmão (e também de outros órgãos) em humanos. Essa discrepância entre os achados dos estudos epidemiológicos observacionais em humanos ^{18,36,37} e os dados de estudos de carcinogenicidade por inalação crônica em uma ampla gama de espécies de animais de laboratório ^{38,39,40,41,42}, permanece em grande parte sem explicação. O teste na pele do dorso de camundongos confirmou o efeito tumorigênico dos condensados da fumaça do tabaco (alcatrão) ⁴³. Entretanto, em relação à fumaça do tabaco, o contato com a pele não é uma via de exposição relevante do ponto de vista toxicológico, e os tumores cutâneos (inclusive os papilomas benignos) podem não ser representativos de neoplasias que ocorrem em outros órgãos.

Os estudos de exposição sub-crônica por via inalatória em ratos não detectaram diferenças entre a fumaça de cigarros experimentais (com aditivos) e controles (sem aditivos), mas eles revelaram efeitos

tóxicos não cancerígenos relacionados à exposição à fumaça, tais como, inflamação intersticial crônica nos pulmões, e hiperplasia, metaplasia escamosa e outras alterações patológicas do epitélio, que foram particularmente graves no trato respiratório superior (Tabela 2). Portanto, os estudos toxicológicos envolvendo a exposição de roedores por 90 dias por via inalatória encontraram principalmente lesões não cancerosas do trato respiratório provocadas pela fumaça do tabaco.

Enquanto animais que respiram obrigatoriamente pelo nariz, os roedores inalam a fumaça de tabaco exclusivamente através do focinho, independentemente do método de inalação utilizado no estudo (câmara de inalação ou exposição exclusiva através do focinho). A exposição contínua e intensa da cavidade nasal à fumaça do tabaco explica os efeitos irritantes e tóxicos graves no epitélio nasal e trato respiratório superior. Ao contrário dos roedores, os adultos humanos têm a capacidade de respirar tanto pela cavidade nasal quanto pela cavidade oral, e os fumantes ativos inalam a fumaça primária majoritariamente pela cavidade oral, enquanto os fumantes passivos inalam a fumaça secundária majoritariamente pela cavidade nasal. É pouco provável que os efeitos irritantes graves no epitélio nasal de ratos, depois da exposição sub-crônica por via inalatória, ocorram também em fumantes ativos. Por outro lado, os estudos de toxicidade crônica por via inalatória em roedores não evidenciaram os conhecidos riscos de câncer do pulmão associados à exposição humana à fumaça de tabaco.

Os testes *in vivo* de genotoxicidade (ensaio do micronúcleo na medula óssea de camundongo) também têm sido utilizados para investigar os aditivos do tabaco. Uma limitação importante, quando o teste *in vivo* de genotoxicidade (clastogenicidade/aneugenicidade) é usado para identificar uma possível alteração da toxicidade da fumaça do tabaco, é que esses ensaios tem baixa responsividade, ou até mesmo não respondem à fumaça do tabaco⁴⁴. Os toxicologistas da indústria justificam a inclusão de tais testes insensíveis à fumaça do cigarro, dentro de uma bateria de testes para aditivos do tabaco, com o argumento de que esta inclusão procura assegurar que essa “ausência de atividade clastogênica seja mantida com o acréscimo do ingrediente”⁴⁵ (p. 122).

Testes *in vitro* de toxicidade

A contribuição dos aditivos do tabaco à toxicidade total da fumaça tem sido investigada por meio de testes de mutagenicidade em bactérias (ensaio da *Salmonella* com fração microssomal) e de citotoxicidade (p.ex. captação do Vermelho Neutro). A diretriz para a realização de testes de toxicidade com os ingredientes do tabaco, elaborada pelo Instituto Alemão de Padronização (DIN, *Deutsches Institut für Normung*), recomenda a inclusão de um ensaio *in vitro* para dano cromossômico na bateria de testes (p.ex. teste do micronúcleo em células de mamífero)^{4,46}. No entanto, as comparações da toxicidade de condensados da fumaça de cigarros experimentais (com aditivos) e controles (sem aditivos) raramente incluíram esse teste de genotoxicidade em células de mamífero.

O valor preditivo dos testes *in vitro* de toxicidade, empregados para comparar os efeitos das fumaças produzidas por cigarros experimentais (com aditivos) e controles (sem aditivos), é limitado pela reduzida competência metabólica dos sistemas de testes em bactérias e células, e também pela dificuldade em simular as condições da exposição *in vivo*. Por exemplo, Roemer et al.²⁹ realizaram um teste de citotoxicidade (captação do Vermelho Neutro) em células de mamífero (células embrionárias de camundongo BALB/c 3T3) e calcularam as concentrações efetivas 50% (EC₅₀) na ausência de ativação metabólica extrínseca. Entretanto, as células BALB/c 3T3 têm baixa competência metabólica e não reproduzem a biotransformação dos componentes da fumaça do cigarro que ocorre nas exposições *in vivo*. Por outro lado, os testes com *Salmonella* foram geralmente realizados tanto na presença, quanto na ausência de sistemas extrínsecos de ativação metabólica (isto é, a fração pós-mitocondrial induzida por Aroclor 1254 em fígado de rato)^{29,31}. No teste de citotoxicidade em células de mamífero, tanto o material particulado total quanto a porção hidrossolúvel da fase gás/vapor (GVP), aprisionada na solução salina com tampão fosfato (PBS), foram administrados às células (os valores de EC₅₀ para GVP foram comparáveis aos valores obtidos para o material particulado total)²⁹. Entretanto, os ensaios de mutagenicidade com *Salmonella* testaram o material particulado total, mas não a GVP produzida por cigarros experimentais (com aditivos) e controles (sem aditivos)^{29,31}.

Estratégias de experimentação para avaliar a toxicidade dos aditivos do tabaco

Embora as partes interessadas tenham concordado que é necessário realizar uma avaliação toxicológica dos aditivos do tabaco, não houve consenso entre agências, a indústria e os cientistas independentes sobre a abrangência dos testes toxicológicos dos aditivos. Conforme foi comentado na Introdução, em função de limitações teóricas e práticas, a avaliação toxicológica dos aditivos do tabaco continua a ser um enorme desafio.

Com base no conhecimento científico atual, é plausível pensar que os dados de testes *in vitro* e *in vivo* de toxicidade tem capacidade limitada de prever os riscos e danos à saúde humana provenientes do tabagismo, inclusive o câncer de pulmão. Portanto, as abordagens de avaliação comparativa da toxicidade podem não ser suficientes para inferências sobre a contribuição de aditivos específicos e/ou de misturas de aditivos à toxicidade total da fumaça do tabaco. Foi essa a conclusão a que chegaram os especialistas que integraram o Comitê sobre a Carcinogenicidade das Substâncias Químicas nos Alimentos, Produtos de Consumo e Meio-Ambiente (UK-COC), os quais reafirmaram que os estudos toxicológicos atuais não são adequados para prever o impacto dos aditivos do tabaco sobre a toxicidade da fumaça do cigarro⁴⁷. De acordo com o UK-COC: “...os estudos disponíveis, que avaliaram a contribuição de ingredientes ou aditivos individuais ou misturados à toxicidade total dos produtos derivados do tabaco são inadequados para avaliar os riscos representados pelos cigarros convencionais e, portanto, não é possível avaliar a modulação desse risco que resulta da inclusão de aditivos. É pouco compreendida, também, a relação entre o efeito (o aumento de um biomarcador) e a exposição”⁴⁷. Como já foi mencionado, o grupo de trabalho de especialistas em aditivos do tabaco, constituído pela Anvisa, também concluiu que as evidências científicas disponíveis (até agosto de 2014) eram insuficientes para sustentar qualquer conclusão de que os aditivos não têm impacto nos danos à saúde causados pela fumaça do tabaco^{7,17}.

Pesquisadores da indústria do tabaco (PMI) propuseram uma abordagem escalonada para avaliar a “segurança” dos ingredientes e aditivos dos cigarros⁴⁵. Os níveis hierárquicos do esquema de testes da indústria são os níveis máximos de uso (a concentração em relação ao peso do preenchimento do cigarro cortado, em ppm) como se segue: nível 0 (até 0,025ppm): apenas revisão da literatura e Relações Quantitativas de Estrutura-Atividade (QSAR, *Quantitative Structure-Activity Relationships*); nível 1 (15ppm), nível 0 mais pirólise e/ou análise dos compostos orgânicos voláteis; nível 2 (90ppm): nível 1 mais análise química da fumaça (18 componentes da fumaça); nível 3 (300ppm), nível 2 mais uma análise química mais ampliada da fumaça (analitos de Hoffman); nível 4 (3.000ppm), nível 3 mais testes *in vitro* de mutagenicidade (*Salmonella*); citotoxicidade por meio da captação do Vermelho Neutro; ensaio do linfoma murino) e nível 5 (> 3.000ppm), nível 4 mais estudo de toxicidade de 90 dias por via inalatória (ratos) e ensaio *in vivo* da indução de micronúcleos em medula óssea (camundongos)⁴⁵.

A abordagem adotada pela indústria envolve a definição de pontos de corte, com base nas quantidades previstas do ingrediente acrescentadas aos produtos de tabaco (enquanto “nível de preocupação”), para acionar a realização de um número adicional de testes de toxicidade. Esse esquema de testes escalonados foi inspirado no conceito de “limiar de preocupação toxicológica” (*Threshold of Toxicological Concern – TTC*), uma abordagem pragmática desenvolvida para avaliar o risco representado pelos compostos com estrutura química conhecida, para os quais não há dados de toxicidade disponíveis na literatura^{48,49,50,51,52}. O conceito de TTC pressupõe que a exposição humana aos níveis das substâncias químicas abaixo do respectivo TTC, tem pouca probabilidade de causar efeitos adversos. De acordo com Dempsey et al.⁴⁵ (p. 126), o nível de uso de aditivos do tabaco que acionava estudos *in vivo* por via inalatória (30.000ppm) (nível 5) “teve como base os estudos por via inalatória patrocinados pela PMI ao longo de mais de uma década”. Isto é, 95% dos estudos por via inalatória realizados pela PMI, não mostraram efeitos adversos de ingredientes testados em concentrações de até 30.000ppm. Os pontos de corte dos níveis intermediários (15, 90, 300 e 3.000ppm) foram derivados de percentis definidos ao longo das curvas cumulativas de distribuição dos NOAELs, enquanto o ponto de corte para o nível mais baixo, ou nível 0 (0,025ppm) teve como base os TTCs previamente definidos para substâncias genotóxicas⁴⁵.

Apoiada primariamente na quantidade do ingrediente acrescentada ao produto de tabaco, a abordagem escalonada utilizada pela indústria reduz dramaticamente o número dos atuais aditivos que eventualmente exigiriam mais testes *in vitro* e *in vivo*. Além disso, mesmo no nível de preocupação mais alto (nível 5), apenas dois testes *in vivo* seriam exigidos para os aditivos: o teste de toxicidade

de 90 dias por via inalatória “com ênfase nas alterações irritativas do trato respiratório” e o teste do micronúcleo na medula óssea de camundongos.

Uma vez que inexistem dados toxicológicos adequados, inclusive dados de toxicidade crônica por via inalatória, do potencial genotóxico e de carcinogenicidade no longo prazo, para a maioria dos ingredientes do tabaco e de seus produtos de pirólise, os esquemas de testes das empresas de tabaco permitiriam a incorporação de quantidades pequenas de um grande número de substâncias que não foram testadas na fabricação dos produtos de tabaco. A proposta da indústria tem como premissa implícita que, entre dezenas ou até centenas de ingredientes do tabaco não testados e seus respectivos produtos de pirólise, nenhuma substância interage com outra substância de maneira aditiva ou sinérgica.

O Centro Alemão de Pesquisa em Câncer (DKFZ: Deutsches Krebsforschungszentrum) propõe uma abordagem escalonada de testes menos conservadora para investigar a toxicidade dos aditivos do tabaco (Figura 2)⁶. Ao contrário do esquema da indústria, a abordagem do DKFZ tem como princípio básico que, no caso em questão, o nível estabelecido para comprovação da segurança deve ser muito alto, porque os produtos fumígenos derivados do tabaco que contêm aditivos não trazem nenhum benefício, nem para a saúde, nem de qualquer outro tipo, para os fumantes ou a população geral⁶. O processo decisório, associado ao esquema de testes escalonados do DKFZ, impede a incorporação de um ingrediente quando os resultados obtidos em qualquer nível indicam que o acréscimo do ingrediente tem um impacto prejudicial, exacerbando a toxicidade global da fumaça. O DKFZ adota o seguinte esquema de testes escalonados. O nível 1 envolve a avaliação da toxicidade de cada um dos aditivos individuais que não sofreram pirólise. Se as informações toxicológicas disponíveis forem insuficientes, os aditivos que não sofreram pirólise passam para o nível 4 de testes de toxicidade. O nível 2 da abordagem do DKFZ envolve a avaliação toxicológica dos produtos de pirólise. Novamente, quando os dados disponíveis são insuficientes, os produtos da pirólise devem ser testados quanto à toxicidade (nível 4). O nível 3 envolve a pirólise de um único aditivo (cujos produtos da pirólise são desconhecidos atualmente) sob condições realísticas e padronizadas. Se os dados toxicológicos sobre os produtos de pirólise identificados pelo método mais sensível forem insuficientes, eles devem ser submetidos a testes de toxicidade (nível 4). O nível 4 implica em realizar testes de toxicidade dos aditivos e de seus produtos de pirólise, através de procedimentos validados e reconhecidos internacionalmente, como os descritos nas diretrizes da Organização para Cooperação e Desenvolvimento Econômico – OCDE (p.ex. 471, testes de mutação em bactérias, e 451, testes de carcinogenicidade no longo prazo)⁶.

O esquema de testes escalonados do DKFZ foi alvo de críticas de pesquisadores da indústria do tabaco. Ruth Dempsey e colegas argumentam que o esquema escalonado do DKFZ levaria “à proibição de quase todos os ingredientes, uma vez que a combustão de matéria orgânica sempre leva a algumas substâncias tóxicas, como o formaldeído”⁴⁵ (p. 125). De acordo com esses pesquisadores da indústria, o esquema poderia resultar na proibição de alguns ingredientes “mesmo quando produzem muito menos substâncias tóxicas do que o tabaco e, portanto, diluem as substâncias tóxicas da fumaça”⁴⁵ (p. 125). Embora, teoricamente, possa ocorrer um pequeno efeito de diluição, na prática nenhum estudo já comprovou que os aditivos individuais ou as misturas de aditivos utilizados atualmente diluem as substâncias tóxicas na fumaça do tabaco, e/ou que tornam a fumaça de cigarro menos perigosa para a saúde dos fumantes.

Uma vez que a fumaça de tabaco é uma mistura altamente complexa de substâncias tóxicas, um ajuste dessa toxicidade de fundo da fumaça do cigarro para mais (ou para menos), por meio do acréscimo de quantidades pequenas de ingredientes, pode ser difícil de detectar com os testes-padrão de toxicidade. Por exemplo, os testes de exposição sub-crônica por via inalatória em ratos não detectaram qualquer efeito dos aditivos na incidência e gravidade dos achados histopatológicos no trato respiratório (Tabela 2), embora já tivesse sido demonstrado que os aditivos, e particularmente misturas de aditivos que contêm açúcares, aumentam os níveis de formaldeído (um composto comprovadamente carcinogênico e irritante para roedores) e de algumas outras substâncias tóxicas, (Tabela 1)⁵³.

O esquema de testes proposto pelo DKFZ procura excluir a incorporação de qualquer substância previsivelmente perigosa aos produtos de tabaco, além do tabaco em si. Ao levar em conta as limitações e desafios metodológicos, além da incerteza sobre a contribuição dos aditivos individuais à toxicidade global da fumaça, o esquema mais rigoroso do DKFZ procura, na medida do possível, permanecer no lado seguro.

Figura 2

Abordagem de testagem escalonada para avaliar a toxicidade dos ingredientes e aditivos do tabaco proposta pelo Centro Alemão de Pesquisa em Câncer (Deutsches Krebsforschungszentrum – DKFZ) ⁶.

<p>Nível 1 – Aditivos de tabaco não pirolisados (dados disponíveis)</p> <p>Dados toxicológicos insuficientes</p> <p>Toxicidade</p> <p>Sem toxicidade</p>	<p>→ Níveis 4 e 2</p> <p>→ Sem aprovação</p> <p>→ Nível 2</p>
<p>Nível 2 – Produtos da pirólise dos aditivos de tabaco (dados disponíveis)</p> <p>Desconhecidos</p> <p>Dados toxicológicos insuficientes sobre os produtos da pirólise</p> <p>Toxicidade</p> <p>Sem toxicidade</p>	<p>→ Nível 3</p> <p>→ Nível 4</p> <p>→ Sem aprovação</p> <p>→ Elegível para aprovação</p>
<p>Nível 3 – Pirólise de aditivos individuais com identificação dos produtos da pirólise.</p> <p>Dados toxicológicos insuficientes para os produtos da pirólise</p> <p>Toxicidade</p> <p>Sem toxicidade (<i>aditivo não pirolisado e produtos da pirólise</i>)</p>	<p>→ Nível 4</p> <p>→ Sem aprovação</p> <p>→ Elegível para aprovação</p>
<p>Nível 4 – Testagem de aditivos de tabaco e/ou produtos da pirólise (<i>Procedimentos validados e reconhecidos internacionalmente, incluindo mas não limitados ao teste da Salmonella e estudos de carcinogenicidade a longo prazo.</i>)</p> <p>Toxicidade</p> <p>Sem toxicidade (<i>aditivo não pirolisado e produtos da pirólise</i>)</p>	<p>→ Sem aprovação</p> <p>→ Elegível para aprovação</p>

Comentários finais

Em conclusão, devido à insuficiência da avaliação de toxicidade, ao baixo valor preditivo, ao baixo poder estatístico e às outras limitações metodológicas dos estudos comparativos de toxicidade já realizados, ainda não é claro o impacto dos aditivos individuais e/ou das misturas de constituintes atualmente acrescentados aos produtos de tabaco sobre a toxicidade global da fumaça do cigarro. Entretanto, os riscos que o tabaco representa para a saúde humana dependem tanto da toxicidade global da fumaça quanto da exposição à fumaça de tabaco. Independentemente dos aditivos aumentarem, ou não alterarem, a toxicidade da fumaça, a maioria das evidências indica que os aditivos facilitam a iniciação ao tabagismo e sua manutenção, contribuindo, assim, para uma maior prevalência do tabagismo e das doenças relacionadas ao tabaco na população. Um possível efeito dos aditivos aumentando a prevalência do tabagismo e, portanto, a prevalência das doenças relacionadas ao tabaco, foi destacado no relatório de especialistas do UK-COC: “Além disso, é possível que os aditivos alterem o comportamento do fumante, de maneira a aumentar o uso do produto; esse aumento da exposição provavelmente resultará em um risco aumentado” ⁴⁷.

Finalmente, o ônus da prova recai sobre a indústria do fumo, que têm a responsabilidade de fornecer evidências cientificamente sólidas para sustentar qualquer conclusão no sentido de que os aditivos não aumentam a toxicidade global da fumaça e que não intensificam a atratividade, a palatabilidade e a capacidade de causar dependência dos produtos fumígenos derivados do tabaco. De qualquer maneira, com base nas melhores evidências disponíveis, é possível prever que a proibição do uso de aditivos na fabricação dos cigarros resultaria em declínios progressivos da prevalência do tabagismo e da morbimortalidade relacionada ao tabaco. A pronta aplicação da resolução da Anvisa que proíbe a maioria dos aditivos de tabaco ¹¹ – cuja eficácia foi suspensa até a decisão final do Supremo Tribunal Federal – certamente seria um grande passo no sentido de alcançar nas próximas décadas um objetivo de saúde pública da maior relevância, ou seja, a primeira geração de brasileiros totalmente livres do tabaco.

Colaboradores

F. J. R. Paumgarten e A. C. A. X. Oliveira participaram da seleção e revisão dos estudos, redação do artigo e revisão da versão final. M. R. Gomes-Carneiro participou na revisão dos artigos e revisão da versão final.

Agradecimentos

M. R. G. C. foi aluna de doutorado do programa de pós-graduação do Instituto Nacional de Câncer José Alencar Gomes da Silva (INCA). O Laboratório de Toxicologia Ambiental da Escola Nacional de Saúde Pública Sergio Arouca, Fundação Oswaldo Cruz recebeu bolsas de produtividade científica do Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico (CNPq), da Fundação de Amparo à Pesquisa do Estado do Rio de Janeiro (Faperj) e da Fiocruz (INOVA-ENSP e PAPES VI) outorgadas a FJRP e ACAXO.

Referências

1. US Food and Drug Administration. Guidance for industry. Listing of ingredients in tobacco products. November 2009. <http://www.fda.gov/downloads/TobaccoProducts/GuidanceComplianceRegulatoryInformation/ucm192053.pdf> (acessado em Nov/2009).
2. Rabinoff M, Caskey N, Rissling A, Park C. Pharmacological and chemical effects of cigarette additives. *Am J Public Health* 2007; 97:1981-91.
3. Bates C, Connolly GN, Jarvis M. Tobacco additives: Cigarette engineering and nicotine addiction. Expert report from Action on Smoking and Health, Imperial Cancer Research Fund. http://www.ash.org.uk/files/documents/ASH_623.pdf (acessado em 29/Set/2010).
4. Thielen A, Klus H, Müller L. Tobacco smoke: unraveling a controversial subject. *Exp Toxicol Pathol* 2008; 60:141-56.
5. Deutsches Krebsforschungszentrum, Heidelberg. Increased health hazards due to additives of tobacco products – consequences for product regulation. Heidelberg, 2005, http://www.dkfz.de/de/tabakkontrolle/download/Publikationen/Fakten/Factsheet_Zusatzstoffe_engl.pdf (acessado em 29/Set/2010).
6. Schwenk M, Thielmann HW, Pötscheke-Langer M, Wiebel FJ. Strategy for toxicity evaluation of tobacco additives and their regulation. http://www.dkfz.de/de/tabakkontrolle/download/Publikationen/Fakten/Factsheet_Strategy_for_Toxicity_Evaluation_.pdf (acessado em 29/Set/2010).
7. Ferreira CG, Silveira D, Hatsukami DK, Paumgarten FJ, Fong GT, Glória MB, et al. The effect of tobacco additives on smoking initiation and maintenance. *Cad Saúde Pública* 2015; 31:223-5.
8. Talhout R, Opperhuizen A, van Amsterdam JG. Sugars as tobacco ingredient: Effects on mainstream smoke composition. *Food Chem Toxicol* 2006; 44:1789-98.
9. Talhout R, Opperhuizen A, van Amsterdam JG. Role of acetaldehyde in tobacco smoke addiction. *Eur Neuropsychopharmacol* 2007; 17:627-36.
10. Talhout R, Schulz T, Florek E, van Benthem J, Wester P, Opperhuizen A. Hazardous compounds in tobacco smoke. *Int J Environ Res Public Health* 2011; 8:613-28.
11. Instituto Nacional de Câncer José Alencar Gomes da Silva. Aditivos em cigarros, notas técnicas para controle do tabagismo. Rio de Janeiro, Brasil. 2014.47pp. http://www1.inca.gov.br/inca/Arquivos/comunicacao/Aditivos_em_Cigarros_Notas_Tecnicas_para_o_Controlado_Tabagismo.pdf (acessado em 29/Set/2010).
12. Keithly L, Ferris Wayne G, Cullen DM, Connolly GN. Industry research on the use and effects of levulinic acid: a case study in cigarette additives. *Nicotine Tob Res* 2005; 7:761-71

13. Alpert HR, Agaku IT, Connolly GN. A study of pyrazines in cigarettes and how additives might be used to enhance tobacco addiction. *Tob Control* 2016; 25:444-50.
14. Roemer E, Schorp MK, Piadé JJ, Seeman JI, Leyden DE, Haussmann HJ. Scientific assessment of the use of sugars as cigarette tobacco ingredients: a review of published and other publicly available studies. *Crit Rev Toxicol* 2012; 42:244-78
15. Lee PN, Forey BA, Fry JS, Hamling JS, Hamling JF, Sanders EB, et al. Does use of flue-cured rather than blended cigarettes affect international variation in mortality from lung cancer and COPD? *Inhal Toxicol* 2009; 21:404-30.
16. World Health Organization. WHO Framework Convention on Tobacco Control (FCTC). WHO Document Production Service. 2003. http://www.who.int/tobacco/framework/WHO_FCTC_english.pdf (acessado em 29/Set/2010).
17. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Report of the Working Group on Tobacco Additives. Rio de Janeiro: Agência Nacional de Vigilância Sanitária; 2014.
18. International Agency of Research on Cancer. A review of human carcinogens. Personal habits and indoor combustions. In: IARC Monographs on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans. V. 100E. Geneva: International Agency of Research on Cancer; 2012.
19. Smith CJ, Perfetti TA, Rumble MA, Rodgman A, Doolittle DJ. "IARC group 2A Carcinogens" reported in cigarette mainstream smoke. *Food Chem Toxicol* 2000; 38:371-83.
20. Smith CJ, Perfetti TA, Rumble MA, Rodgman A, Doolittle DJ. "IARC Group 2B carcinogens" reported in cigarette mainstream smoke. *Food Chem Toxicol* 2001; 39:183-205.
21. Smith CJ, Perfetti TA, Garg R, Hansch C. IARC carcinogens reported in cigarette mainstream smoke and their calculated log p values. *Food Chem Toxicol* 2003; 41:807-17.
22. Paschke T, Scherer G, Heller W-D. Effects of ingredients on cigarette smoke composition and biological activity: a literature overview. *Beiträge zur Tabakforschung International/Contributions to Tobacco Research* 2002; 20:107-247.
23. Rodgman A. Some studies of the effects of additives on cigarette mainstream smoke properties. I. Flavorants. *Beiträge zur Tabakforschung International/Contributions to Tobacco Research* 2002; 20:83-103.
24. Rodgman A. Some studies of the effects of additives on cigarette mainstream smoke properties. II. Casing materials and humectants. *Beiträge zur Tabakforschung International/Contributions to Tobacco Research* 2002; 20:279-99.
25. Klus H, Kunze M, Editors Beiträge. In memoriam Dietrich Hoffmann. *Beiträge zur Tabakforschung International/Contributions to Tobacco Research* 2011; 24:254-6.
26. Rustemeier K, Stabbert R, Haussmann HJ, Roemer E, Carmines EL. Evaluation of the potential effects of ingredients added to cigarettes. Part 2: chemical composition of mainstream smoke. *Food Chem Toxicol* 2002; 40:93-104.
27. Baker RR, Pereira da Silva JR, Smith G. The effect of tobacco ingredients on smoke chemistry. Part I: flavourings and additives. *Food Chem Toxicol* 2004; 42 Suppl:S3-37.
28. Baker RR, Pereira da Silva JR, Smith G. The effect of tobacco ingredients on smoke chemistry. Part II: casing ingredients. *Food Chem Toxicol* 2004; 42 Suppl:S39-52.
29. Roemer E, Tewes FJ, Meisgen TJ, Veltel DJ, Carmines EL. Evaluation of the potential effects of ingredients added to cigarettes. Part 3: in vitro genotoxicity and cytotoxicity. *Food Chem Toxicol* 2002; 40:105-11.
30. Florin I, Rutberg L, Curvall M, Enzell CR. Screening of tobacco smoke constituents for mutagenicity using the Ames' test. *Toxicology* 1980; 15:219-32.
31. Renne RA, Yoshimura H, Yoshino K, Lulham G, Minamisawa S, Tribukait A, et al. Effects of flavoring and casing ingredients on the toxicity of mainstream cigarette smoke in rats. *Inhal Toxicol* 2006; 18:685-706.
32. Vanscheeuwijck PM, Teredesai A, Terpstra PM, Verbeek J, Kuhl P, Gerstenberg B, et al. Evaluation of the potential effects of ingredients added to cigarettes. Part 4: subchronic inhalation toxicity. *Food Chem Toxicol* 2002; 40:113-31.
33. Heck JD, Gaworski CL, Rajendran N, Morrissey RL. Toxicologic evaluation of humectants added to cigarette tobacco: 13-week smoke inhalation study of glycerin and propylene glycol in Fischer 344 rats. *Inhal Toxicol* 2002; 14:1135-52.
34. Gaworski CL, Dozier MM, Gerhart JM, Rajendran N, Brennecke LH, Aranyi C, et al. 13-week inhalation toxicity study of menthol cigarette smoke. *Food Chem Toxicol* 1997; 35:683-92.
35. Gaworski CL, Heck JD, Bennett MB, Wenk ML. Toxicologic evaluation of flavor ingredients added to cigarette tobacco: skin painting bioassay of cigarette smoke condensate in SENCAR mice. *Toxicology* 1999; 139:1-17.
36. Coglianò VJ, Baan R, Straif K, Grosse Y, Lauby-Secretan B, El Ghissassi F, et al. Preventable exposures associated with human cancers. *J Natl Cancer Inst* 2011; 103:1827-39.
37. Gandini S, Botteri E, Iodice S, Boniol M, Lowenfels AB, Maisonneuve P, et al. Tobacco smoking and cancer: a meta-analysis. *Int J Cancer* 2008; 122:155-64.
38. Coggins CR. A review of chronic inhalation studies with mainstream cigarette smoke in rats and mice. *Toxicol Pathol* 1998; 26:307-14.
39. Coggins C. Chronic inhalation studies with mainstream cigarette smoke in rats and mice. *Toxicol Pathol* 2000; 28:754.

40. Coggins CR. A review of chronic inhalation studies with mainstream cigarette smoke, in hamsters, dogs, and nonhuman primates. *Toxicol Pathol* 2001; 29:550-7.
41. Coggins CR. A minireview of chronic animal inhalation studies with mainstream cigarette smoke. *Inhal Toxicol* 2002; 14:991-1002.
42. Witschi H. Tobacco smoke-induced lung cancer in animals: a challenge to toxicology(?). *Int J Toxicol* 2007; 26:339-44.
43. Wynder EL, Graham EA, Croninger AB. Experimental production of carcinoma with cigarette tar. *Cancer Res* 1953; 13:855-64.
44. Van Miert E, Vanscheeuwijk P, Meurrens K, Gomm W, Terpstra PM. Evaluation of the micronucleus assay in bone marrow and peripheral blood of rats for the determination of cigarette mainstream-smoke activity. *Mutat Res* 2008; 652:131-8.
45. Dempsey R, Coggins CR, Roemer E. Toxicological assessment of cigarette ingredients. *Regul Toxicol Pharmacol* 2011; 61:119-28.
46. Deutsches Institut für Normung. *Toxikologische Bewertung von Zusatzstoffen für Tabakprodukte: ein Leitfaden*. Berlin: Beuth; 2004.
47. Department of Health, Food Standards Agency. Committees on Toxicity, Mutagenicity, Carcinogenicity of Chemicals in Food, Consumer Products and the Environment Annual Report 2009. <http://cot.food.gov.uk/sites/default/files/cot/cotcomcocoreport2009.pdf> (acessado em 29/Set/2015).
48. Kroes R, Kozianowski G. Threshold of toxicological concern (TTC) in food safety assessment. *Toxicol Lett* 2002; 127:43-6.
49. Kroes R, Renwick AG, Cheeseman M, Kleiner J, Mangelsdorf I, Piersma A, et al. European branch of the International Life Sciences Institute. Structure-based thresholds of toxicological concern (TTC): guidance for application to substances present at low levels in the diet. *Food Chem Toxicol* 2004; 42:65-83.
50. Kroes R, Kleiner J, Renwick A. The threshold of toxicological concern concept in risk assessment. *Toxicol Sci* 2005; 86:226-30.
51. Munro IC, Renwick AG, Danielewska-Nikiel B. The threshold of toxicological concern (TTC) in risk assessment. *Toxicol Lett* 2008; 180:151-6.
52. Escher SE, Tluczkiwicz I, Batke M, Bitsch A, Melber C, Kroese ED, et al. Evaluation of inhalation TTC values with the database RepDose. *Regul Toxicol Pharmacol* 2010; 58:259-74.
53. Wertz MS, Kyriss T, Paranjape S, Glantz SA. The toxic effects of cigarette additives. Philip Morris' project mix reconsidered: an analysis of documents released through litigation. *PLoS Med* 2011; 8:e1001145.
54. Stavanja MS, Ayres PH, Meckley DR, Bombick BR, Pence DH, Borgerding MF, et al. Toxicological evaluation of honey as an ingredient added to cigarette tobacco. *J Toxicol Environ Health A* 2003; 66:1453-73.
55. Carmines EL, Gaworski CL. Toxicological evaluation of glycerin as a cigarette ingredient. *Food Chem Toxicol* 2005; 43:1521-39.
56. Carmines EL, Lemus R, Gaworski CL. Toxicologic evaluation of licorice extract as a cigarette ingredient. *Food Chem Toxicol* 2005; 43:1303-22.
57. Stavanja MS, Ayres PH, Meckley DR, Bombick ER, Borgerding MF, Morton MJ, et al. Safety assessment of high fructose corn syrup (HFCS) as an ingredient added to cigarette tobacco. *Exp Toxicol Pathol* 2006; 57:267-81.
58. Lemus R, Carmines EL, Van Miert E, Coggins CR, Anskeit E, Gerstenberg B, et al. Toxicological comparisons of cigarettes containing different amounts of vanillin. *Inhal Toxicol* 2007; 19:683-99.
59. Gaworski CL, Lemus-Olalde R, Carmines EL. Toxicological evaluation of potassium sorbate added to cigarette tobacco. *Food Chem Toxicol* 2008; 46:339-51.
60. Stavanja MS, Curtin GM, Ayres PH, Bombick ER, Borgerding MF, Morgan WT, et al. Safety assessment of diammonium phosphate and urea used in the manufacture of cigarettes. *Exp Toxicol Pathol* 2008; 59:339-53.
61. Gaworski CL, Oldham MJ, Coggins CR. Toxicological considerations on the use of propylene glycol as a humectant in cigarettes. *Toxicology* 2010; 269:54-66.
62. Gaworski CL, Oldham MJ, Wagner KA, Coggins CR, Patskan GJ. An evaluation of the toxicity of 95 ingredients added individually to experimental cigarettes: approach and methods. *Inhal Toxicol* 2011; 23 Suppl 1:1-12.
63. Coggins CR, Sena EJ, Langston TB, Oldham MJ. A comprehensive evaluation of the toxicology of cigarette ingredients: aromatic carbonyl compounds. *Inhal Toxicol* 2011; 23 Suppl 1:90-101.
64. Coggins CR, Frost-Pineda K, Smith DC, Oldham MJ. A comprehensive evaluation of the toxicology of cigarette ingredients: aromatic and aliphatic alcohol compounds. *Inhal Toxicol* 2011; 23 Suppl 1:141-56.
65. Coggins CR, Wagner KA, Werley MS, Oldham MJ. A comprehensive evaluation of the toxicology of cigarette ingredients: carbohydrates and natural products. *Inhal Toxicol* 2011; 23 Suppl 1:13-40.
66. Coggins CR, Fisher MT, Smith DC, Oldham MJ. A comprehensive evaluation of the toxicology of cigarette ingredients: cocoa-derived ingredients. *Inhal Toxicol* 2011; 23 Suppl 1:70-83.
67. Coggins CR, Liu J, Merski JA, Werley MS, Oldham MJ. A comprehensive evaluation of the toxicology of cigarette ingredients: aliphatic and aromatic carboxylic acids. *Inhal Toxicol* 2011; 23 Suppl 1:119-40.
68. Coggins CR, Sena EJ, Oldham MJ. A comprehensive evaluation of the toxicology of cigarette ingredients: inorganic compounds. *Inhal Toxicol* 2011; 23 Suppl 1:157-71.
69. Coggins CR, Edmiston JS, Jerome AM, Langston TB, Sena EJ, Smith DC, et al. A comprehensive evaluation of the toxicology of cigarette ingredients: essential oils and resins. *Inhal Toxicol* 2011; 23 Suppl 1:41-69.

70. Coggins CR, Jerome AM, Edmiston JS, Oldham MJ. A comprehensive evaluation of the toxicology of cigarette ingredients: aliphatic carbonyl compounds. *Inhal Toxicol* 2011; 23 Suppl 1:102-18.
71. Coggins CR, Merski JA, Oldham MJ. A comprehensive evaluation of the toxicology of cigarette ingredients: heterocyclic nitrogen compounds. *Inhal Toxicol* 2011; 23 Suppl 1:84-9.
72. Coggins CR, Jerome AM, Lilly PD, McKinney WJ Jr, Oldham MJ. A comprehensive toxicological evaluation of three adhesives using experimental cigarettes. *Inhal Toxicol* 2013; 25 Suppl 2:6-18.
73. Suber RL, Deskin R, Nikiforov I, Fouillet X, Coggins CR. Subchronic nose-only inhalation study of propylene glycol in Sprague-Dawley rats. *Food Chem Toxicol* 1989; 27:573-83.
74. Shamseer L, Moher D, Clarke M, Ghersi D, Liberati A, Petticrew M, et al. Preferred reporting items for systematic review and meta-analysis protocols (PRISMA-P) 2015: elaboration and explanation. *BMJ* 2015; 349:g7647.

Abstract

Cigarette production involves a number of substances and materials other than just tobacco, paper and a filter. Tobacco additives include flavorings, enhancers, humectants, sugars, and ammonium compounds. Although companies maintain that tobacco additives do not enhance smoke toxicity and do not make cigarettes more attractive or addictive, these claims are questioned by independent researchers. This study reviewed the studies on the effects of tobacco additives on smoke chemistry and toxicity. Tobacco additives lead to higher levels of formaldehyde and minor changes in other smoke analytes. Toxicological studies (bacterial mutagenicity and mammalian cytotoxicity tests, rat 90 days inhalation studies and bone-marrow cell micronucleus assays) found that tobacco additives did not enhance smoke toxicity. Rodent assays, however, poorly predict carcinogenicity of tobacco smoke, and tobacco industry studies were clearly underpowered to disclose small albeit toxicologically relevant differences between test (with tobacco additives) and control (without tobacco additives) cigarettes. This literature review led to the conclusion that the impact of tobacco additives on tobacco smoke harmfulness remains unclear.

Smoking; Tobacco-Derived Products Publicity; Toxicity

Resumen

La producción de cigarrillos involucra un número de sustancias y materiales diferentes al tabaco en sí, papel y filtro. Los aditivos del tabaco incluyen aromas artificiales, potenciadores del sabor, humectantes, azúcares, y compuestos de amonio. A pesar de que las compañías sostienen que los aditivos del tabaco no aumentan la toxicidad del humo y no hacen los cigarrillos más atractivos y adictivos, estas afirmaciones son cuestionadas por investigadores independientes. Este trabajo ha revisado los estudios sobre los efectos de los aditivos del tabaco en la química del humo y su toxicidad. Los aditivos del tabaco conllevan niveles más altos de formaldehído y otros cambios menores en los análisis realizados del humo. Estudios toxicológicos (tests de mutagenicidad en bacterias y citotoxicidad en mamíferos, ensayos de inhalación en ratas 90 días y células del micronúcleo de la médula ósea) mostraron que los aditivos del tabaco no aumentaron la toxicidad del humo. Los ensayos de roedores, sin embargo, no predijeron adecuadamente la carcinogenicidad del humo del tabaco, y no eran claramente suficientes para dar a conocer, sin embargo, las pequeñas, pero toxicológicamente relevantes, diferencias entre el test (con/aditivos del tabaco) y control (sin/aditivos del tabaco) en cigarrillos. Esta revisión de la literatura nos lleva a la conclusión de que el impacto dañino de los aditivos del tabaco en el humo continúa estando poco claro.

Hábito de Fumar; Publicidad de Productos Derivados del Tabaco; Toxicidad

Recebido em 13/Ago/2015

Versão final reapresentada em 18/Jul/2016

Aprovado em 13/Out/2016