

## NOTA TÉCNICA

# Impactos da Nicotina e dos Produtos de Nicotina à Saúde: Evidências Científicas e Determinantes de Risco

*Documento técnico de apoio às respostas da DIRETA.org à Consulta Dirigida nº 6/2026, referente ao Edital de Chamamento nº 3, de 22 de maio de 2026 (Anvisa)*

---

**Elaborado por:** DIRETA.org

**Data:** 22 de junho de 2026

**Processo Anvisa nº:** 25351.917040/2026-81 e 25351.908933/2026-35

**Tema da Agenda Regulatória 2026-2027:** 16.5 — Regulamentação de produtos fumígenos emergentes, como bolsas de nicotina

**Documento de referência associado:** Resposta à Pg4 / Pg4.1 do formulário da Consulta Dirigida

## Sumário

1. Introdução e objetivo do documento
2. A nicotina como substância: efeitos documentados independentemente da via de consumo
3. Combustão como determinante central do dano historicamente associado ao consumo de nicotina
4. Heterogeneidade de risco entre produtos sem combustão
5. Evidência populacional: o caso sueco
6. Síntese: por que a resposta correta é “impactos positivos e negativos”
7. Referências

## 1. Introdução e objetivo do documento

Este documento técnico tem como objetivo substanciar, com referências científicas e dados oficiais, a resposta apresentada pela DIRETA.org à pergunta Pg4 do formulário da Consulta Dirigida nº 6/2026 (“Os produtos de nicotina trazem algum impacto à saúde?”), para a qual foi selecionada a opção “Impactos positivos e negativos”.

A análise está organizada em quatro blocos de evidência: (i) efeitos da nicotina como substância farmacológica, documentados independentemente da via de consumo; (ii) o papel central da combustão como determinante do dano historicamente associado ao consumo de produtos fumígenos; (iii) a heterogeneidade de risco entre produtos sem combustão, com destaque para a distinção entre sachês de nicotina industrializados e produtos tradicionais de tabaco sem fumaça; e (iv) a experiência sueca, utilizada como evidência populacional de que o padrão de consumo — e não apenas o uso de nicotina em si — determina o desfecho final em saúde pública.

Todas as referências citadas ao longo do texto estão listadas, com hiperlinks para as fontes originais, na seção 7 deste documento.

## 2. A nicotina como substância: efeitos documentados independentemente da via de consumo

### 2.1 Mecanismo farmacológico geral

A nicotina exerce sua ação primária ao se ligar aos receptores nicotínicos de acetilcolina (nAChRs), distribuídos no sistema nervoso central e periférico. Ao mimetizar a acetilcolina, a nicotina modula a liberação de neurotransmissores associados a atenção, humor e memória, incluindo a dopamina [4]. Essa atividade farmacológica ocorre independentemente da forma de administração — combustão, vaporização, adesivo transdérmico, sachê oral ou goma — o que justifica investigar os efeitos da substância em si, separadamente dos efeitos da via de consumo.

### 2.2 Cognição e memória: o MIND Study

O principal exemplo de pesquisa clínica independente sobre os efeitos cognitivos da nicotina é o MIND Study (Memory Improvement through Nicotine Dosing), o maior e mais longo estudo já realizado sobre o uso de nicotina transdérmica para amenizar a perda de memória [1]. O estudo é financiado pelo National Institute on Aging (NIA, EUA), com centro coordenador na University of Southern California (Keck School of Medicine / Alzheimer's Therapeutic Research Institute) e centros participantes como a Vanderbilt University Medical Center, que recebeu financiamento de US\$ 9,4 milhões do NIA para sua etapa do estudo, e a University at Buffalo [2][3].

O desenho do estudo prevê 380 participantes com comprometimento cognitivo leve (MCI), randomizados na proporção 1:1 entre adesivo transdérmico de nicotina (dose inicial de 7 mg/dia, com escalonamento até 21 mg/dia) e placebo, ao longo de dois anos [1]. É relevante destacar que nenhuma empresa de tabaco está envolvida no desenho, financiamento ou gestão do estudo [2], o que reforça a independência da pesquisa em relação a interesses comerciais do setor.

A justificativa científica do estudo baseia-se em evidências pré-clínicas consistentes de que os receptores nicotínicos desempenham papel relevante na função de memória, com a nicotina demonstrando melhora de atenção, aprendizado e função de memória nesses modelos [1].

### 2.3 Funções motoras e doenças neurodegenerativas

A literatura científica documenta, há décadas, uma associação epidemiológica inversa entre o consumo de tabaco e o risco de Doença de Parkinson, o que motivou investigações sobre o papel específico da nicotina nesse fenômeno [4]. Estudos pré-clínicos, em modelos celulares e animais, mostram que a nicotina e seus metabólitos (como a cotinina) reduzem o estresse oxidativo e a neuroinflamação, melhoram a plasticidade sináptica e favorecem a sobrevivência de neurônios dopaminérgicos, resultando em melhora de humor, função motora e memória nesses modelos experimentais [4].

Esse mecanismo é sustentado por um dos achados mais consistentemente replicados na epidemiologia ambiental da Doença de Parkinson. Uma meta-análise reunindo 44 estudos caso-controle e 4 estudos de coorte encontrou risco de Parkinson 41% menor entre fumantes em geral (RR 0,59; IC 95%: 0,54–0,63) e 61% menor entre fumantes atuais (RR 0,39; IC 95%: 0,32–0,47) em comparação a não fumantes, com relação dose-resposta estatisticamente significativa: cada 10 anos-maço adicionais de exposição associou-se a redução adicional de 16% a 22% no risco [5]. Essa força e consistência são tamanhas que outros pesquisadores passaram a utilizar a associação tabagismo-Parkinson como “controle positivo” metodológico ao avaliar a robustez de evidências causais para outros fatores de risco ambientais da doença [6].

A evidência mais direta de que esse efeito protetor está ligado à nicotina e não à combustão ou a outros componentes da fumaça vem de um estudo que reuniu dados individuais de sete coortes prospectivas, totalizando 348.601 homens, e restringiu a análise a participantes que nunca fumaram cigarros, eliminando o tabagismo como fator de confusão. Nesse grupo, o uso de snus (tabaco oral sem combustão) associou-se a risco de Parkinson 59% menor em comparação a não usuários (HR 0,41; IC 95%: 0,28–0,61) [7]. Por isolar o consumo de nicotina por via não combustível do efeito da fumaça do cigarro, esse achado fortalece diretamente a hipótese de que a própria nicotina e não outros componentes do tabaco queimado desempenha papel neuroprotetor, em linha com os mecanismos celulares descritos nos modelos pré-clínicos.

Esse conjunto de evidências epidemiológicas robustas, consistentes e replicadas em diferentes populações sustenta a relevância científica de investigar a nicotina como possível estratégia neuroprotetora, distinta de seu uso recreativo, e reforça por que produtos de nicotina sem combustão merecem avaliação diferenciada da que se aplica ao tabagismo convencional.

### 2.4 Nota sobre dependência

Por completude científica, é importante registrar que a nicotina, independentemente da via de consumo, ativa o sistema dopaminérgico mesolímbico e gera dependência física e psicológica. Essa propriedade farmacológica é a razão pela qual o uso de produtos de nicotina não é recomendado para não usuários, gestantes ou menores de idade. O reconhecimento da dependência como propriedade intrínseca da nicotina não é incompatível com o reconhecimento de seus efeitos fisiológicos documentados sobre cognição e função motora:

ambos são aspectos do mesmo perfil farmacológico, e é justamente essa coexistência de efeitos que fundamenta a resposta “impactos positivos e negativos”.

### **3. Combustão como determinante central do dano historicamente associado ao consumo de nicotina**

#### **3.1 Produtos gerados pela combustão do tabaco**

A combustão do tabaco gera milhares de compostos químicos, incluindo diversas substâncias classificadas como cancerígenas, como alcatrão, monóxido de carbono, hidrocarbonetos policíclicos aromáticos e nitrosaminas específicas do tabaco (TSNA) [10]. É esse processo de combustão e não a nicotina isoladamente que está mais diretamente associado à exposição a carcinógenos e à carga de doença historicamente atribuída ao cigarro convencional.

#### **3.2 Carga de morbimortalidade associada ao consumo combustível**

O consumo de tabaco combustível permanece o fator de risco mais consistente e evitável para câncer oral em escala global, impulsionado pela exposição a toxinas derivadas da combustão que promovem dano ao DNA, inflamação e disbiose da microbiota [11]. Em 2024, o número global de usuários de tabaco foi estimado em 1,2 bilhão de pessoas, ainda assim em trajetória de queda em relação aos 1,38 bilhão registrados em 2000 [19], o que demonstra a magnitude da exposição populacional a esse fator de risco e a relevância de estratégias complementares de redução de danos para os consumidores adultos que não cessam o uso de nicotina.

### **4. Heterogeneidade de risco entre produtos sem combustão**

#### **4.1 Sachês de nicotina industrializados versus produtos não regulados de tabaco sem fumaça**

Um ponto central para a correta interpretação dos impactos à saúde dos produtos de nicotina sem combustão é que o fator determinante do risco não é a via oral de consumo em si, mas o grau de regulamentação, registro e controle de qualidade aplicado ao produto. É justamente a ausência de regulamentação e não o formato oral que explica o perfil de risco elevado de produtos tradicionais informais, como o naswar (também grafado nasvay ou nasvai, conforme a região: Paquistão e Afeganistão usam naswar; países da Ásia Central, como Uzbequistão, Tadjiquistão e Quirguistão, usam nasvay/nasvai para a mesma categoria de produto), tipicamente fabricados de forma artesanal ou caseira, sem padronização industrial, sem controle de contaminantes e sem qualquer fiscalização sanitária [8][9].

Snus e sachês de nicotina modernos seguem a lógica exatamente oposta. Por serem fabricados sob registro sanitário, boas práticas de fabricação e controle de qualidade rigoroso, eliminam a exposição aos contaminantes característicos de produtos informais e não padronizados [10]. É esse diferencial regulatório e não a via oral de consumo que explica por que a FDA avalia esses produtos industrializados como de risco substancialmente menor do que o cigarro e do que o tabaco sem fumaça tradicional, conforme detalhado na seção 4.2.

Esse contraste reforça o argumento central deste documento: a regulamentação, com exigências de registro, rastreabilidade, boas práticas de fabricação e controle de qualidade, é o

que diferencia um produto de risco controlado como o snus sueco ou os sachês de nicotina industrializados de um produto de risco elevado e descontrolado, como o naswar/nasvay. A ausência de regulamentação no Brasil, portanto, não elimina o risco: apenas impede que o país se beneficie das mesmas salvaguardas que tornam os sachês de nicotina um produto de perfil de risco favorável nos mercados onde já são regulados.

## 4.2 A avaliação científica da FDA sobre sachês de nicotina industrializados

A Food and Drug Administration (FDA, agência reguladora dos Estados Unidos) autorizou, após avaliação científica extensa pela via de Premarket Tobacco Product Application (PMTA), a comercialização de 20 produtos de sachês de nicotina da marca ZYN [12]. A avaliação oficial da agência concluiu que, em razão dos níveis substancialmente menores de substâncias nocivas em comparação a cigarros e à maioria dos produtos de tabaco sem fumaça, como rapé úmido e snus, os produtos autorizados apresentam menor risco de câncer e de outras condições graves de saúde do que esses outros produtos [12]. A mesma avaliação apresentou evidências de que parcela relevante dos usuários adultos de cigarro e de tabaco sem fumaça migrou integralmente para os sachês avaliados [12].

Esse tipo de avaliação científica internacional não é estranha à própria prática da Anvisa. Desde 2022, a Agência adotou formalmente o mecanismo de confiança regulatória, também chamado de reliance ou convergência regulatória, definido pela própria Anvisa como o ato pelo qual pode considerar e atribuir peso significativo às avaliações realizadas por uma Autoridade Reguladora Estrangeira Equivalente (AREE) confiável, como referência única ou complementar para suas próprias decisões regulatórias [22]. Com base na RDC nº 741/2022 e na Instrução Normativa nº 289/2024, a Anvisa já reconhece formalmente como AREE agências de referência como a própria FDA, além da EMA (Europa), Health Canada, TGA (Austrália), OMS e, desde novembro de 2025, a PMDA (Japão), utilizando as avaliações dessas agências para acelerar e simplificar o registro de medicamentos, vacinas, produtos biológicos e, mais recentemente, também avaliações na área de alimentos [22]. O mesmo mecanismo é aplicado pela Anvisa ao reconhecimento de inspeções de Boas Práticas de Fabricação conduzidas por autoridades membros do PIC/S (Pharmaceutical Inspection Co-operation Scheme), do qual a própria FDA é signatária [22].

Embora a confiança regulatória ainda não tenha sido formalmente estendida à categoria de produtos fumígenos, a existência consolidada desse mecanismo demonstra que a própria Anvisa já reconhece institucionalmente, em outras frentes de sua atuação, a robustez das avaliações científicas conduzidas pela FDA como referência válida para decisões regulatórias no Brasil. Nesse sentido, a avaliação científica já realizada pela FDA sobre os sachês de nicotina ZYN constitui subsídio técnico consistente com a mesma lógica de convergência regulatória já praticada pela Agência, e que poderia ser considerado como referência complementar na Análise de Impacto Regulatório do Tema 16.5.

## 4.3 Achados toxicológicos comparativos independentes

Uma revisão científica de 2026 sobre sachês de nicotina, câncer oral e redução de danos do tabagismo confirma: análises toxicológicas independentes revelam níveis significativamente menores de substâncias nocivas nos sachês de nicotina industrializados em comparação a cigarros e a produtos tradicionais de tabaco sem fumaça, e estudos clínicos de curto prazo relatam redução de irritação da mucosa oral e de inflamação gengival entre usuários

exclusivos desses produtos [11]. A mesma revisão destaca que a maior carga global de câncer oral relacionado a produtos sem fumaça concentra-se justamente nas regiões onde predominam formas não regulamentadas ou artesanais de tabaco sem fumaça de alto teor de nitrosaminas, como Sul e Sudeste Asiático [11].

A tabela a seguir resume essa distinção:

Característica	Cigarro convencional	Tabaco sem fumaça tradicional (ex.: naswar, rapé úmido)	Sachê de nicotina moderno (sem tabaco)
Combustão	Sim	Não	Não
Presença de folha de tabaco	Sim	Sim	Não
Padronização industrial / controle de qualidade	Sim (regulado)	Variável, frequentemente artesanal [8][9]	Sim, sob avaliação regulatória [11][12]
Nitrosaminas específicas do tabaco (TSNA) e metais pesados	Presentes	Presentes, níveis elevados [8][9]	Níveis substancialmente menores [11][12]
Avaliação regulatória oficial de risco relativo	Referência de maior risco	Risco elevado de câncer oral documentado [9][10]	Risco de câncer e outras condições graves avaliado como menor pela FDA [12]

## 5. Evidência populacional: o caso sueco

### 5.1 Indicadores oficiais de saúde

A Suécia oferece a evidência populacional mais robusta disponível sobre o impacto, em escala nacional, da substituição de produtos de nicotina combustíveis por produtos sem combustão. Um estudo epidemiológico clássico, publicado na literatura científica internacional, calculou que, caso todos os países da União Europeia apresentassem a mesma taxa de mortalidade por câncer de pulmão observada entre homens suecos, teriam ocorrido 92 mil mortes (54%) a menos entre homens na União Europeia apenas no ano de 2002 [14].

Dados mais recentes confirmam e ampliam essa tendência: um relatório de 2024 indica que a Suécia apresenta incidência geral de câncer 41% inferior à média da União Europeia, 31% menos mortes totais por câncer, mortalidade relacionada ao tabaco 44% menor, e incidência de câncer de pulmão entre homens aproximadamente 61% inferior à média europeia [15][16]. Em 2024, a Suécia atingiu prevalência de tabagismo diário de aproximadamente 4,5%, abaixo do limiar de 5% que a Organização Mundial da Saúde utiliza para classificar um país como “livre de tabagismo”, tornando-se o primeiro país europeu a atingir esse patamar, uma queda de cerca de 67% desde 2012 [15].

### 5.2 Interpretação: o padrão de consumo determina o desfecho em saúde

O dado mais relevante para a presente análise é que essa melhora expressiva nos indicadores de saúde não decorre de uma redução do uso de nicotina pela população sueca: aproximadamente um em cada quatro suecos utiliza produtos de nicotina, proporção comparável à média do restante da Europa [16]. O que diferencia a Suécia é o tipo de produto consumido, predominantemente snus e, mais recentemente, sachês de nicotina, ambos sem combustão, em vez do cigarro convencional [15][16][17][18][21]. Pesquisadores estimam que os sachês de nicotina modernos apresentam risco aproximadamente 100 vezes menor do que o cigarro combustível [16].

Esse padrão constitui evidência populacional direta de que a combustão, e não o uso de nicotina em si, é o principal determinante do dano à saúde historicamente associado ao consumo desses produtos, corroborando, em escala nacional, os achados toxicológicos e regulatórios apresentados nas seções 3 e 4 deste documento.

Em escala global, essa lógica de substituição já orienta o comportamento de milhões de consumidores adultos: estimativa publicada pela Organização Mundial da Saúde em outubro de 2025 aponta mais de 100 milhões de usuários de cigarros eletrônicos no mundo, incluindo ao menos 86 milhões de adultos [19], enquanto outra estimativa científica recente calcula 129 milhões de usuários adultos de vaporizadores de nicotina em 2025, um número que praticamente dobrou desde 2021 [20]. A esses números somam-se os usuários de snus e de sachês de nicotina em países como a Suécia.

## 6. Síntese: por que a resposta correta é “impactos positivos e negativos”

O conjunto de evidências apresentado neste documento sustenta, de forma consistente, a resposta selecionada pela DIRETA.org na Pg4 do formulário desta Consulta Dirigida:

- A nicotina, como substância, apresenta efeitos farmacológicos positivos documentados sobre cognição, memória e função motora, atualmente investigados em estudos clínicos independentes e de grande escala, como o MIND Study [1][2][3], além de robusta evidência epidemiológica e modelos pré-clínicos de neuroproteção em doenças como Parkinson [4][5][7];
- O dano à saúde historicamente associado ao consumo de produtos de nicotina concentra-se, predominantemente, no processo de combustão do tabaco, responsável pela geração de carcinógenos e pela maior parte da carga global de morbimortalidade relacionada a esses produtos [10][11];
- Produtos sem combustão não constituem uma categoria homogênea de risco: sachês de nicotina industrializados e livres de tabaco apresentam, segundo avaliação científica oficial da FDA e revisões toxicológicas independentes, risco substancialmente menor do que cigarros e do que produtos tradicionais de tabaco sem fumaça, como o naswar [8][9][11][12][13];
- A experiência sueca demonstra, em escala populacional, que a substituição do cigarro por produtos sem combustão — mantendo-se um nível de uso de nicotina comparável à média europeia — está associada a reduções expressivas e mensuráveis na incidência de câncer e na mortalidade relacionada ao tabaco [14][15][16][17][21].

Diante dessas evidências, a ponderação entre impactos positivos e negativos dos produtos de nicotina depende primariamente da via de consumo (combustão versus não combustão) e do grau de padronização e controle de qualidade do produto, variáveis que devem orientar a definição de critérios técnicos diferenciados na Análise de Impacto Regulatório em curso, em vez de uma abordagem uniforme para todo o espectro de produtos de nicotina.

## 7. Referências

- [1] ClinicalTrials.gov. Memory Improvement Through Nicotine Dosing (MIND) Study — NCT02720445. Disponível em: <https://clinicaltrials.gov/study/NCT02720445>.
- [2] University at Buffalo. UB partners with MIND Study to test how 'safe' nicotine can help preserve memory. UBNOW, 2022. Disponível em: <https://www.buffalo.edu/ubnow/stories/2022/09/mind-study.html>.
- [3] Vanderbilt University Medical Center. Study explores nicotine patch to treat mild cognitive impairment. Vanderbilt Health News, 2017. Disponível em: <https://news.vumc.org/2017/11/02/study-explores-nicotine-patch-to-treat-mild-cognitive-impairment/>.
- [4] Beneficial effects of nicotine, cotinine and its metabolites as potential agents for Parkinson's disease. PMC4288130. Disponível em: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC4288130/>.
- [5] A Meta-analysis of Coffee Drinking, Cigarette Smoking, and the Risk of Parkinson's Disease. Disponível em: [https://www.researchgate.net/publication/11182424\\_A\\_Meta-analysis\\_of\\_Coffee\\_Drinking\\_Cigarette\\_Smoking\\_and\\_the\\_Risk\\_of\\_Parkinson's\\_Disease](https://www.researchgate.net/publication/11182424_A_Meta-analysis_of_Coffee_Drinking_Cigarette_Smoking_and_the_Risk_of_Parkinson's_Disease).
- [6] Goldman SM, et al. Association between Parkinson's Disease and Cigarette Smoking, Rural Living, Well-Water Consumption, Farming and Pesticide Use: Systematic Review and Meta-Analysis. PMC4824443. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4824443/>.
- [7] Yang F, et al. Moist smokeless tobacco (Snus) use and risk of Parkinson's disease. International Journal of Epidemiology, 2017. Disponível em: <https://academic.oup.com/ije/article/46/3/872/2656164>.
- [8] Biochemical composition of a smokeless tobacco product (NASWAR) used in Pakistan. Journal of King Saud University — Science. Disponível em: <https://jksus.org/biochemical-composition-of-a-smokeless-tobacco-product-naswar-used-in-pakistan/>.
- [9] Khan Z, Dreger S, Shah SMH, et al. Oral cancer via the bargain bin: The risk of oral cancer associated with a smokeless tobacco product (Naswar). PLOS ONE, 2017. PMC5503251. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5503251/>.
- [10] American Cancer Society. Health Risks of Smokeless Tobacco. Disponível em: <https://www.cancer.org/cancer/risk-prevention/tobacco/smokeless-tobacco.html>.
- [11] Nicotine pouches, oral cancer and tobacco harm reduction: current evidence and research priorities. Frontiers in Oral Health, 2026. Disponível em: <https://www.frontiersin.org/journals/oral-health/articles/10.3389/froh.2026.1761734/full>.
- [12] U.S. Food and Drug Administration. FDA Authorizes Marketing of 20 ZYN Nicotine Pouch Products after Extensive Scientific Review. Disponível em:

<https://www.fda.gov/news-events/press-announcements/fda-authorizes-marketing-20-zyn-nicotine-pouch-products-after-extensive-scientific-review>.

[13] American Cancer Society. What to Know About Nicotine Pouches and Cancer Risk. Disponível em:

<https://www.cancer.org/cancer/latest-news/what-to-know-about-nicotine-pouches-and-cancer-risk.html>.

[14] Lung cancer mortality: comparing Sweden with other countries in the European Union. PubMed. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19535408/>.

[15] Sweden Is Now the World's First “Smoke-Free” Country. Filter, 2026. Disponível em: <https://filtermag.org/sweden-smoke-free-first/>.

[16] In Sweden, Where Tobacco Deaths Fell Dramatically, Nicotine Isn't the Enemy. Filter, 2024. Disponível em: <https://filtermag.org/sweden-nicotine-snus-oral-pouches/>.

[17] How Sweden's switch to snus could be a lesson for the rest of us. World Economic Forum, 2017. Disponível em:

<https://www.weforum.org/stories/2017/06/how-swedens-switch-to-snus-could-be-a-lesson-for-the-rest-of-us/>.

[18] Snus: a compelling harm reduction alternative to cigarettes. PMC6882181. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6882181/>.

[19] World Health Organization. WHO Tobacco Trends Report: 1 in 5 adults still addicted to tobacco, 2025. Disponível em:

<https://www.who.int/news/item/06-10-2025-who-tobacco-trends-report-1-in-5-adults-still-addicted-to-tobacco>.

[20] Estimation of the global number of nicotine vapers in 2025. ScienceDirect, 2026. Disponível em: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S2590113326000167>.

[21] Swedish Match. The Swedish Experience. Disponível em: <https://www.swedishmatch.com/Snus-and-health/The-Swedish-experience/>.

[22] Anvisa. Confiança Regulatória (Reliance). Disponível em: <https://www.gov.br/anvisa/pt-br/assuntos/relacoes-internacionais/confianca-regulatoria>