



UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO DE JANEIRO
INSTITUTO DE QUÍMICA
DEPARTAMENTO DE QUÍMICA ANALÍTICA

Thiago Cantisano André

DESENVOLVIMENTO DE MÉTODO E QUANTIFICAÇÃO DE GLICERINA E
PROPILENOGLICOL EM E-LÍQUIDOS DE CIGARRO ELETRÔNICO EM
CIRCULAÇÃO ILEGAL NO BRASIL

Rio de Janeiro
2025

Thiago Cantisano André

DESENVOLVIMENTO DE MÉTODO E QUANTIFICAÇÃO DE GLICERINA E
PROPILENOGLICOL EM E-LÍQUIDOS DE CIGARRO ELETRÔNICO EM
CIRCULAÇÃO ILEGAL NO BRASIL

Trabalho de Conclusão de Curso
apresentado ao Programa de Graduação
em Química da Universidade Federal do
Rio de Janeiro, como requisito para a
obtenção do título de Químico com
Atribuições Tecnológicas.

Orientador: Prof. Dr. Vinicius Kartnaller
Coorientadora: Dr^a. Gislaine Costa

Rio de Janeiro

2025

CIP - Catalogação na Publicação

A555d André, Thiago Cantisano
Desenvolvimento de Método e Quantificação de Glicerina e Propilenoglicol em E-líquidos de Cigarro Eletrônico em Circulação Ilegal no Brasil / Thiago Cantisano André. -- Rio de Janeiro, 2025.
89 f.

Orientador: Vinicius Tadeu Kartnaller Montalvão.
Coorientadora: Gislaine Natiele dos Santos Costa.
Trabalho de conclusão de curso (graduação) - Universidade Federal do Rio de Janeiro, Instituto de Química, Bacharel em Química, 2025.

1. e-líquido. 2. cigarro eletrônico. 3. GC-DIC. 4. desenvolvimento de método analítico. I. Montalvão, Vinicius Tadeu Kartnaller, orient. II. Costa, Gislaine Natiele dos Santos, coorient. III. Título.

Thiago Cantisano André

DESENVOLVIMENTO DE MÉTODO E QUANTIFICAÇÃO DE GLICERINA E
PROPILENOGLICOL EM E-LÍQUIDOS DE CIGARRO ELETRÔNICO EM
CIRCULAÇÃO ILEGAL NO BRASIL

Trabalho de Conclusão de Curso
apresentado ao Programa de Graduação
em Química da Universidade Federal do
Rio de Janeiro, como requisito para a
obtenção do título de Químico com
Atribuições Tecnológicas.

Rio de Janeiro, 26 de fevereiro de 2025.

Prof. Dr. Vinicius Tadeu Kartnaller Montalvão –
Universidade Federal do Rio de Janeiro (UFRJ)

Dr^a. Gislaíne Natiele dos Santos Costa –
Universidade Federal do Rio de Janeiro (UFRJ)

Prof^a. Dr^a. Maiara Oliveira Salles –
Universidade Federal do Rio de Janeiro (UFRJ)

Dr. André Luiz Oliveira da Silva –
Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA)

Dedico esse trabalho aos meus pais,
Marcos e Rosinês, que desafiaram tempestades
para que eu pudesse navegar aqui, sob céus serenos.

AGRADECIMENTOS

Aos meus pais, Marcos e Rosinês, e avó, Oraci, por todo o amor, motivação, suporte e apoio durante toda a minha trajetória.

À minha família, pelo amor, carinho e por sempre acreditarem em mim. Principalmente à minha irmã, Stephanie, por ser meu maior exemplo de cientista.

Ao meu namorado, Bryan Lucas, pelo amor, suporte e compreensão durante todos os percalços ao longo da graduação, principalmente na dupla jornada entre trabalho e faculdade.

Aos meus amigos da faculdade, Lorraine e Gabriel, por todos os almoços no bandeirão, relatórios em grupo, estresses durante as avaliações e, principalmente, pelas risadas.

Ao meu orientador, Vinícius Kartnaller, pelos inúmeros conselhos e conhecimentos compartilhados, pela orientação, pelas correções, pelo tempo dedicado e por me proporcionar as condições para realização deste projeto.

À minha coorientadora, Gislaine Costa, por me acompanhar durante todos os processos do projeto, me auxiliando e orientando para a execução de um trabalho satisfatório.

À Tarsila Farias, que me ensinou grande parte dos conceitos de cromatografia que sei atualmente.

À equipe NQTR, que gentilmente me acolheu em seu ambiente de trabalho com muito amor, carinho, suporte e momentos de descontração.

À ANVISA, pela doação dos e-líquidos analisados neste trabalho.

Por fim, à UFRJ e a todos os meus professores, pelos valiosos ensinamentos durante essa jornada.

“A ciência é muito mais que um corpo de conhecimentos. É uma maneira de pensar.”

(Carl Sagan)

RESUMO

O crescimento do uso de cigarros eletrônicos, principalmente entre a população mais jovem, representa um grande risco à saúde mundial e à luta contra o tabagismo. Os cigarros eletrônicos aquecem e vaporizam uma mistura líquida (e-líquidos) para produzir um aerossol que libera vapor a ser inalado pelo usuário. Apesar de serem comercializados pela indústria do tabaco com a premissa de serem uma alternativa mais saudável ao cigarro convencional, sugere-se, em literatura, a associação de uma gama de doenças ao uso desses dispositivos, principalmente a EVALI, sendo predominantemente causadas pela inalação de compostos tóxicos. Os e-líquidos são compostos majoritariamente de propilenoglicol (PG) e glicerina vegetal (GV) e, devido ao aquecimento, esses compostos podem sofrer decomposição térmica, gerando substâncias altamente tóxicas ao organismo humano, como compostos carbonilados com potencial carcinogênico. Este estudo teve como objetivo desenvolver e validar um método para a quantificação simultânea de PG e GV em e-líquidos para cigarros eletrônicos por cromatografia gasosa com detector de ionização por chama (CG-DIC), tendo como intuito a análise de e-líquidos apreendidos e disponibilizados pela ANVISA e a comparação da proporção de PG/GV com a declarada no rótulo, uma vez que cada substância é associada à geração de diferentes compostos com distintas toxicidades. O método foi validado estatisticamente considerando-se a seletividade, sensibilidade, linearidade ($R^2 > 0,99$), repetibilidade, exatidão e precisão ($CV < 10\%$), evidenciando performance satisfatória na sua aplicação para quantificação dos analitos. Cinco amostras de e-líquidos foram analisadas, revelando discrepâncias significativas entre os valores de razão PG/GV obtidos experimentalmente e os valores informados nos rótulos dos produtos, com algumas amostras apresentando variações superiores a 10%, indicando uma diversidade considerável na composição dos produtos avaliados.

Palavras-chave: e-líquido; cigarro eletrônico; CG-DIC; desenvolvimento de método analítico.

ABSTRACT

The increasing use of e-cigarettes, especially among young people, represents a major public health risk and a challenge to the fight against smoking. E-cigarettes heat and vaporize a liquid mixture (e-liquid) to produce an aerosol that delivers nicotine to the user. Although marketed by the tobacco industry as a healthier alternative to conventional cigarettes, the literature suggests an association between a range of diseases and the use of these devices, especially EVALI, which is predominantly caused by the inhalation of toxic compounds. E-liquids are composed mainly of propylene glycol (PG) and vegetable glycerin (VG) and, due to heating, these compounds can undergo thermal degradation, generating substances that are highly toxic to the human body, such as carbonyl compounds with carcinogenic potential. This study aimed to develop and validate a method for the simultaneous quantification of PG and VG in e-liquids for electronic cigarettes by gas chromatography coupled with a flame ionization detector (GC-FID), with the purpose of analyzing e-liquids seized and made available by ANVISA and comparing the PG/VG ratio with the value declared on the label, since each analyte is associated with the generation of different compounds with distinct toxicities. The method was statistically validated considering selectivity, sensitivity, linearity ($R^2 > 0.99$), repeatability, accuracy and precision ($CV < 10\%$), showing satisfactory performance in its application for quantification of the analytes. Five e-liquid samples were analyzed, revealing significant discrepancies between the experimentally obtained PG/VG ratios and the values reported on the product labels, with some samples presenting variations greater than 10%, highlighting a specific diversity in the composition of the evaluated products.

Keywords: e-liquid; electronic cigarette; GC-FID; development of analytical method.

LISTA DE FIGURAS

Figura 1. Folhas de tabaco secas.....	13
Figura 2. Percentual de prevalência de adultos fumantes no Brasil	14
Figura 3. Percentual de adultos fumantes no Brasil	17
Figura 4. Percentual de adultos fumantes de Dispositivos Eletrônicos para Fumar no Brasil	18
Figura 5. Esquema de cigarro eletrônico	19
Figura 6. Prevalência de uso de DEF segundo faixa etária em 2019	20
Figura 7. Design de diferentes cigarros eletrônicos.....	22
Figura 8. Esquema de cigarro eletrônico da 1° geração.....	23
Figura 9. Esquema de cigarro eletrônico da 2° geração.....	24
Figura 10. Esquema de cigarro eletrônico da 3° geração.....	25
Figura 11. Exemplo de cigarro eletrônico da 4° geração	25
Figura 12. Estrutura da glicerina.....	27
Figura 13. Estrutura do propilenoglicol	27
Figura 14. Estrutura da nicotina.....	28
Figura 15. Diagrama de caminhos de reações envolvidos na degradação térmica de GV e PG	31
Figura 16. Amostras de e-líquidos analisadas.....	45
Figura 17. Cromatograma de representativo de uma amostra contendo padrões de propilenoglicol e glicerina em metanol 5 mmol L ⁻¹	46
Figura 18. Cromatograma de uma amostra contendo padrões de glicerina e propilenoglicol 10 mmol L ⁻¹ utilizando o método cromatográfico na configuração A para avaliação da resolução e sensibilidade	47
Figura 19. Cromatograma de uma amostra contendo padrões de glicerina e propilenoglicol 10 mmol L ⁻¹ utilizando o método cromatográfico na configuração B para avaliação da resolução e sensibilidade	48
Figura 20. Cromatograma de uma amostra contendo padrões de glicerina e propilenoglicol 10 mmol L ⁻¹ utilizando o método cromatográfico na configuração C para avaliação da resolução e sensibilidade	49
Figura 21. Cromatograma de uma amostra contendo padrões de glicerina e propilenoglicol 10 mmol L ⁻¹ utilizando o método cromatográfico na configuração D para avaliação da resolução e sensibilidade	50

Figura 22. Cromatograma de uma amostra contendo padrões de glicerina e propilenoglicol 10 mmol L ⁻¹ utilizando o método cromatográfico na configuração E para avaliação da resolução e sensibilidade	51
Figura 23. Cromatograma de uma amostra contendo padrões de glicerina e propilenoglicol 10 mmol L ⁻¹ utilizando o método cromatográfico na configuração F para avaliação da resolução e seletividade	52
Figura 24. Formato dos picos de propilenoglicol e glicerina utilizando o método cromatográfico na configuração F	53
Figura 25. Cromatograma da amostra padrão de glicerina e propilenoglicol 5 mmol L ⁻¹	54
Figura 26. Cromatograma da amostra padrão de glicerina e propilenoglicol 10 mmol L ⁻¹	54
Figura 27. Cromatograma da amostra padrão de glicerina e propilenoglicol 15 mmol L ⁻¹	55
Figura 28. Cromatograma da amostra padrão de glicerina e propilenoglicol 20 mmol L ⁻¹	55
Figura 29. Cromatograma da amostra padrão de glicerina e propilenoglicol 25 mmol L ⁻¹	56
Figura 30. Cromatograma da amostra padrão de glicerina e propilenoglicol 30 mmol L ⁻¹	56
Figura 31. Cromatograma da amostra padrão de glicerina e propilenoglicol 35 mmol L ⁻¹	57
Figura 32. Cromatograma da amostra padrão de glicerina e propilenoglicol 40 mmol L ⁻¹	57
Figura 33. Curva de calibração para propilenoglicol	61
Figura 34. Curva de calibração para glicerina	62
Figura 35. Gráfico de resíduos para propilenoglicol	63
Figura 36. Gráfico de resíduos para glicerina	63
Figura 37. Cromatograma de e-líquido da marca NastySalt sabor Bad Blood	68
Figura 38. Cromatograma de e-líquido da marca Zomo sabor Creme Brulee	69
Figura 39. Cromatograma de e-líquido da marca Zomo sabor Bubble Gum	69

Figura 40. Cromatograma de e-líquido da marca Nasty Ballin sabor Orange	70
Figura 41. Cromatograma de e-líquido da marca Zomo sabor Black Sweet	70
Figura 42. Razão PG/GV determinada pelo método desenvolvido para as amostras de e-líquidos apreendidos	73
Figura 43. Discrepância entre os valores de razão PG/GV encontrados e os declarados no rótulo	73

LISTA DE TABELAS

Tabela 1. Compostos químicos emitidos em cigarros eletrônicos e potenciais riscos à saúde.	33
Tabela 2. Parâmetros do método cromatográfico A	38
Tabela 3. Parâmetros do método cromatográfico B	39
Tabela 4. Parâmetros método cromatográfico C	40
Tabela 5. Parâmetros métodos cromatográficos D.....	41
Tabela 6. Parâmetros método cromatográfico E	42
Tabela 7. Parâmetros método cromatográfico F	43
Tabela 8. Diluições para preparo de soluções de padrões	44
Tabela 9. Marcas e sabores das amostras de e-líquidos	45
Tabela 10. Áreas dos picos e desvios obtidos para propilenoglicol em cada nível de concentração	59
Tabela 11. Áreas dos picos e desvios obtidos para glicerina em cada nível de concentração.....	60
Tabela 12. Percentual de recuperação calculado para propilenoglicol em cada nível de concentração	65
Tabela 13. Percentual de recuperação calculado para glicerina em cada nível de concentração	66
Tabela 14. Parâmetros de desempenho do método proposto	67
Tabela 15. Resultados obtidos para propilenoglicol em e-líquidos	71
Tabela 16. Resultados obtidos para glicerina em e-líquidos	72

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

UFRJ – Universidade Federal do Rio de Janeiro

OMS – Organização Mundial da Saúde

OPAS – Organização Pan-Americana da Saúde

CID – Classificação Internacional de Doenças

DPOC – Doença Pulmonar Obstrutiva Crônica

AVC – Acidente Vascular Cerebral

INCA – Instituto Nacional de Câncer

CQCT – Convenção-Quadro para o Controle do Tabaco

MPOWER – *Monitor, Protect, Offer, Warn, Enforce, Raise*

DEF – Dispositivos Eletrônicos para Fumar

ANVISA – Agência Nacional de Vigilância Sanitária

SVSA – Secretaria de Vigilância em Saúde e Ambiente

RDC – Resolução da Diretoria Colegiada

LED – Light Emitting Diode

BTEX – Benzeno, Tolueno, Etilbenzeno e Xileno

HPAs – Hidrocarbonetos Policíclicos Aromáticos

COVs – Compostos Orgânicos Voláteis

GV – Glicerina Vegetal

PG – Propilenoglicol

CG-DIC – Cromatografia Gasosa com Detector de Ionização por Chama

EVALI – *E-cigarette, or Vaping, product use-Associated Lung Injury.*

SUMÁRIO

1	INTRODUÇÃO	11
2	FUNDAMENTAÇÃO TEÓRICA	13
2.1	TABAGISMO	13
2.2	CONTROLE DO TABACO.....	14
2.3	DISPOSITIVOS ELETRÔNICOS PARA FUMAR (DEF)	18
2.4	CIGARROS ELETRÔNICOS	19
2.5	FUNCIONAMENTO E GERAÇÕES DO CIGARRO ELETRÔNICO	21
2.6	E-LÍQUIDOS.....	26
2.7	DEGRADAÇÃO TÉRMICA DE E-LÍQUIDOS.....	29
2.8	PROBLEMAS DE SAÚDE	32
2.9	CROMATOGRAFIA GASOSA	35
3	OBJETIVOS	36
4	METODOLOGIA.....	37
5	RESULTADOS E DISCUSSÃO	46
6	CONCLUSÃO.....	75
7	PERSPECTIVAS FUTURAS	75
	REFERÊNCIAS.....	76

1 INTRODUÇÃO

Os cigarros eletrônicos são dispositivos projetados, em princípio, para a liberação de nicotina e comercializados pela indústria do tabaco com a premissa de serem uma alternativa mais saudável ao cigarro convencional. Seu mecanismo é composto por três partes principais: uma bateria, um vaporizador e um cartucho responsável por armazenar um líquido de recarga, denominado e-líquido. (KNORST *et al.*, 2014; MOSER *et al.*, 2021). No Brasil, a comercialização desses dispositivos é proibida desde 2009 pela Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA) por meio da Resolução da Diretoria Colegiada (RDC) nº 46/2009. (ANVISA, 2009).

Os e-líquidos adicionados aos dispositivos, também conhecidos como *juices*, apresentam composições variadas, porém possuem como ingredientes principais o propilenoglicol e a glicerina vegetal (compostos responsáveis pela produção do aerossol), nicotina, substâncias flavorizantes e outros aditivos (KNORST *et al.*, 2014). Apesar de seus dois principais ingredientes serem reconhecidos como seguros para ingestão oral, há uma grande preocupação em relação à inalação de e-líquidos sob a forma de vapor (KUBICA, 2023).

A temperatura do vaporizador em um cigarro eletrônico pode atingir valores elevados, suficientes para provocar a degradação térmica dos componentes dos e-líquidos (KOSMIDER *et al.*, 2014). Dentre os compostos de degradação formados, destacam-se o formaldeído, o acetaldeído e a acroleína, substâncias tóxicas e irritantes (GAWORSKI, OLDHAM, COGGINS, 2010; OOI *et al.*, 2019). É sugerido em literatura que a formação de compostos tóxicos pode causar irritação respiratória, cânceres ou outros problemas de saúde, como a Doença Pulmonar Associada ao Uso de Produtos de Cigarro Eletrônico, conhecida pela sigla EVALI (*E-cigarette, or Vaping, product use-Associated Lung Injury*) (FAGAN *et al.*, 2017; KLIGERMAN *et al.*, 2020).

A formação dos compostos de degradação pode ser influenciada por uma série de fatores, como os parâmetros dos dispositivos (voltagem, resistência e potência), a temperatura do vaporizador e a razão entre propilenoglicol e glicerina vegetal (PG/GV) (SLEIMAN, 2016; OOI *et al.*, 2019). A razão PG/GV é uma propriedade de grande relevância nos e-líquidos, uma vez que pode ditar a composição e a quantidade de produtos carbonílicos no vapor emitido por cigarros eletrônicos, a emissão de nicotina e o total de material particulado produzido (BAASSIRI *et al.*, 2017; OOI *et al.*, 2019). Desta forma, o conhecimento da

concentração exata destes analitos em refis de e-líquidos é de extrema importância para se estimar a toxicidade e os impactos a saúde atrelados ao uso de cigarros eletrônicos.

Em adição, a falta de regulação e a inexistência de controle de qualidade, de cigarros eletrônicos e e-líquidos, impulsionam seus riscos à saúde (KNORST *et al.*, 2014). Em decorrência da ausência de fiscalização e regulamentação, a composição dos e-líquidos varia drasticamente entre as marcas e, até mesmo, entre lotes de produtos, tornando improvável que o usuário possua conhecimento da composição exata do produto que está consumindo (GONIEWICZ *et al.*, 2013). Dentre as discrepâncias, a proporção percentual de propilenoglicol e glicerina vegetal pode apresentar diferenças maiores que 10% em relação aos valores apresentados no rótulo dos produtos, sendo essa variação capaz de elevar a toxicidade associada aos aerossóis de cigarro eletrônico (PEACE *et al.*, 2016; ZULKIFLI, *et al.*, 2018).

Outro fator a ser levado em consideração, é que no Brasil, limitam-se o número de laboratórios com capacidade estrutural e técnica, assim como a padronização de procedimentos para a regulamentação e monitoramento deste tipo de produto. Logo, é de extrema necessidade o desenvolvimento de métodos otimizados para a quantificação desses analitos em e-líquidos, assim como, validação destes métodos. A cromatografia gasosa é uma técnica de extrema relevância na análise dos compostos em questão. Desta forma, este trabalho teve como objetivo o desenvolvimento e implementação de um método analítico por cromatografia gasosa com detector de ionização por chama (CG-DIC) para análise de PG e GV em cartuchos para cigarros eletrônicos comercializados ilegalmente no Brasil.

2 FUNDAMENTAÇÃO TEÓRICA

2.1 TABAGISMO

O tabaco é uma planta (*Nicotiana tabacum*) cujas folhas (Figura 1) são aplicadas na elaboração de produtos que têm como princípio ativo a nicotina, substância psicoativa altamente viciante. Existe uma ampla variedade de produtos derivados do tabaco, entre os quais se destacam os cigarros, charutos, cachimbo, cigarro de palha, cigarrilha, bidi, tabaco para narguilé, rapé, fumo-de-roló, dispositivos eletrônicos para fumar e, até mesmo, gomas mastigáveis (tabaco sem fumaça) (INCA, 2022).

Figura 1. Folhas de tabaco secas



Fonte: (HORVÁTH, 2021).

Segundo a Organização Mundial da Saúde (OMS), o tabagismo é classificado como parte do grupo de “transtornos mentais, comportamentais ou do neurodesenvolvimento” na 11ª revisão da Classificação Internacional de Doenças (CID-11) (WHO, 2019). Estes transtornos são responsáveis por mais de 8 milhões de mortes anuais em todo o mundo, sendo mais de 7 milhões decorrentes do uso direto de produtos derivados do tabaco, enquanto cerca de 1,2 milhões são oriundas do fumo passivo, ou seja, pessoas não-fumantes que são regularmente expostas à fumaça do tabaco (INCA, 2022).

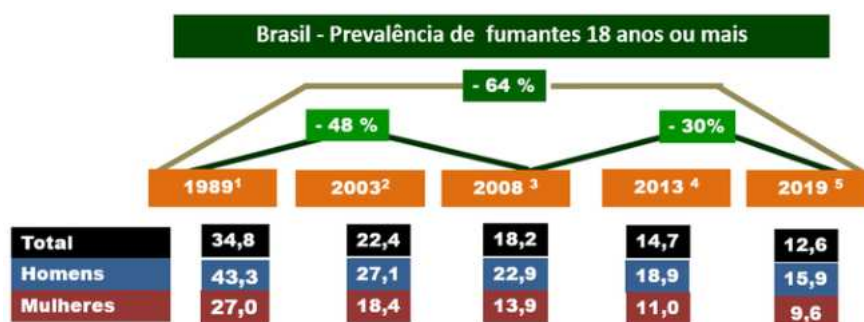
No Brasil, o número anual de casos de comorbidades relacionadas ao tabaco supera 1 milhão de pessoas, resultando em cerca de 150 mil mortes, o que corresponde a 13% de todos os óbitos do território. Os danos econômicos do tabagismo no sistema de saúde e na economia nacional são alarmantes, alcançando aproximadamente, um prejuízo de 24 milhões de dólares, o que representa pouco menos de 2% do Produto Interno Bruto (PIB) total (PICHON-RIVIERE *et al.*, 2023).

Entre as mortes anuais atribuíveis ao tabaco, a Doença Pulmonar Obstrutiva Crônica (DPOC) lidera as estatísticas, com mais de 40 mil casos registrados. Em seguida, apresentam-se doenças cardíacas, diversos tipos de câncer – principalmente o câncer de pulmão, que sozinho é responsável por aproximadamente metade dos casos –, tabagismo passivo, pneumonia, influenza, tuberculose, acidente vascular cerebral (AVC) e, por fim, diabetes tipo II (PINTO *et al.*, 2024).

2.2 CONTROLE DO TABACO

De acordo com o Instituto Nacional de Câncer (INCA), o percentual de adultos fumantes no Brasil apresentou decréscimo expressivo ao longo das décadas recentes (Figura 2), diminuindo de 34,8% em 1989 para 12,6% em 2019, o que representa uma queda de 64% na prevalência do tabagismo (INCA, 2022).

Figura 2. Percentual de prevalência de adultos fumantes no Brasil



Fontes:

1. Brasil IBGE Pesquisa Nacional sobre Saúde e Nutrição de 1989 (PNSN).
2. World Health Survey 2003.
3. Brasil. Ministério da Saúde & Instituto Brasileiro Geográfico Estatística. PNAD Pesquisa especial sobre tabagismo (PETab). 2008.
4. Brasil. Ministério da Saúde & IBGE PNS 2013.
5. Brasil. Ministério da Saúde & IBGE PNS 2019.

Fonte: (INCA, 2022).

Essa redução ao decorrer das décadas está diretamente relacionada à implementação da Convenção-Quadro para o Controle do Tabaco (CQCT), proposta em 1999 e vigorada somente em 2005. Reconhecido como o primeiro tratado internacional de saúde pública da história da humanidade (INCA, 2022), tem como objetivo, de acordo com o artigo 3º do texto oficial: “Proteger as gerações presentes e futuras das devastadoras consequências sanitárias, sociais, ambientais e econômicas geradas pelo consumo e pela exposição à fumaça do tabaco, proporcionando uma referência para as medidas de controle do tabaco a serem implementadas pelas Partes nos níveis nacional, regional e internacional, a fim de reduzir de maneira contínua e substancial a prevalência do consumo e a exposição à fumaça do tabaco” (INCA, 2015).

O governo brasileiro desempenhou um papel de grande relevância no desenvolvimento da mediação entre os interesses das políticas de saúde, de ativistas e da indústria do tabaco durante as negociações do tratado, sendo eleito por consenso de 192 países para a atribuição de coordenação do Órgão Intergovernamental de Negociações da CQCT (OPAS, 2019). Além disso, apesar de ser um grande produtor de tabaco, o Brasil foi o segundo país a assinar a CQCT, consolidando-se na liderança do controle do tabaco no cenário internacional e ratificando o tratado por meio do Decreto Legislativo n.º 1.012/2005 (INCA, 2022).

As medidas estimadas pelos órgãos envolvidos no tratado foram fundamentadas em três preceitos principais:

1. Direito das pessoas à informação sobre a gravidade dos riscos decorrentes do consumo de tabaco;
2. Direito de acesso aos mecanismos de prevenção à iniciação e de apoio para cessação de fumar;
3. Proteção de toda pessoa contra a exposição involuntária à fumaça do tabaco.

As medidas formuladas foram divididas em duas áreas essenciais de atuação: redução da demanda e controle da oferta. Diante da redução da demanda, pode-se destacar as seguintes propostas:

- Aumento de preços e impostos sobre produtos de tabaco;

- Proteção contra a exposição à fumaça do tabaco.
- Regulamentação do conteúdo e emissões dos produtos de tabaco com o enfoque da redução dos danos causados por esses produtos;
- Regulamentação da divulgação das informações sobre os produtos de tabaco;
- Regulamentação da embalagem e etiquetagem dos produtos de tabaco;
- Educação, comunicação, treinamento e conscientização do público;
- Proibição da publicidade, promoção e patrocínio dos produtos de tabaco;
- Promoção da cessação do tabagismo.

Já no que diz respeito ao controle da oferta, as áreas de atuação são mais limitadas, destacando-se as seguintes medidas:

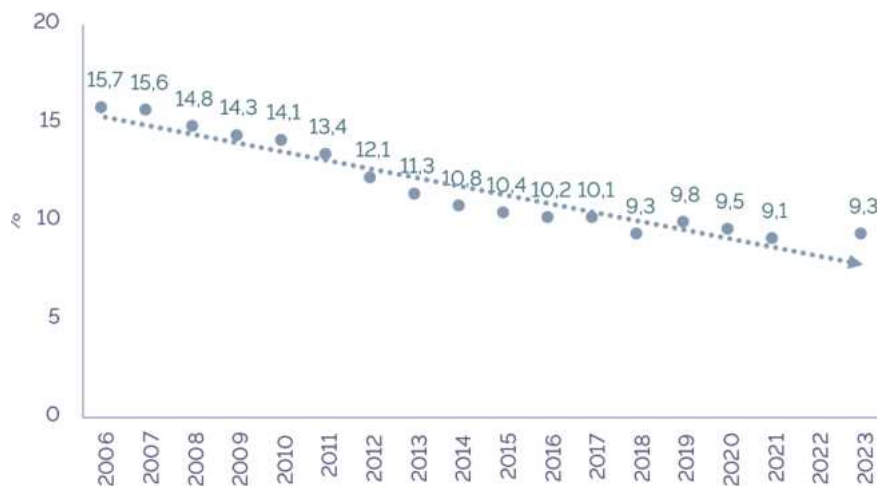
- Combate ao comércio ilícito de produtos de tabaco (contrabando, fabricação ilícita e falsificação);
- Proibição da venda a menores de idade ou por eles;
- Apoio a atividades alternativas economicamente viáveis.

Além disso, visando simplificar e ampliar a implementação das medidas da CQCT, em 2007, a OMS instaurou os princípios MPOWER (*Monitor, Protect, Offer, Warn, Enforce, Raise*) – Monitorar, Proteger, Oferecer, Advertir, Impor e Aumentar – em que cada tópico abrange pelo menos uma das disposições da convenção (OPAS, 2019; ALVES, 2019). As seis medidas MPOWER são:

- Monitorar o uso do tabaco e as políticas de prevenção;
- Proteger as pessoas contra o tabagismo;
- Oferecer ajuda para parar de fumar;
- Advertir sobre os perigos do tabaco;
- Impor proibições à publicidade, promoção e patrocínio do tabaco;
- Aumentar os impostos sobre o tabaco.

Todavia, apesar de todos os esforços da OMS e do governo brasileiro, de acordo com o sistema Vigitel (Vigilância de Fatores de Risco e Proteção para Doenças Crônicas por Inquérito Telefônico), pesquisa anual do Ministério da Saúde que monitora fatores de risco e de proteção para doenças crônicas não transmissíveis (Figura 3), foi constatado um aumento de 0,2% no percentual de adultos fumantes no Brasil entre 2021 e 2023 (SVSA, 2023). Embora a taxa de variação não seja estatisticamente significativa, ela sinaliza, no mínimo, uma estabilização da prática do tabagismo, contrastando com o percentual de redução esperado e observado nas décadas anteriores, ressaltando a necessidade de um monitoramento mais atento desse indicador.

Figura 3. Percentual de adultos fumantes no Brasil



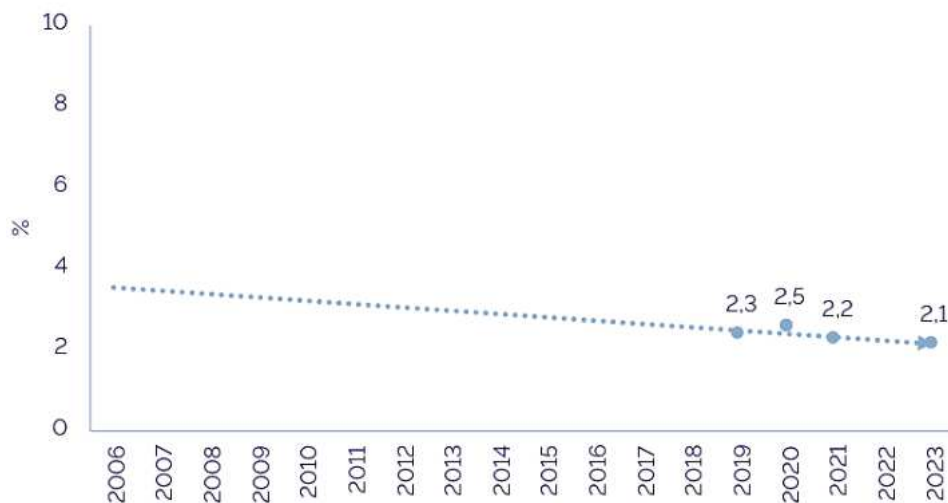
Fonte: (Vigitel, 2023).

A estabilidade na prevalência de adultos fumantes no Brasil nos últimos anos reforça a necessidade de revisão e fortalecimento das medidas preventivas aplicadas a comercialização e ao consumo dos produtos derivados do tabaco. Segundo levantamento realizado pelo Instituto de Efetividade Clínica e Sanitária, um aumento de 50% no preço dos cigarros por meio de impostos mais rigorosos poderia, em um período de 10 anos, evitar cerca de 145 mil mortes, além de gerar ganhos econômicos de aproximadamente 173 bilhões de reais (PINTO *et al.*, 2024).

Além disso, é importante destacar a popularização dos Dispositivos Eletrônicos para Fumar (DEF) como um possível fator que contribui para a estabilização da prevalência de fumantes. Embora tenha sido registrado apenas nas

últimas quatro edições do Vigitel, o tema foi incluído devido à sua emergência na agenda de saúde pública. O percentual de uso, no período de 2019 a 2023, desses produtos entre adultos manteve-se praticamente constante, variando entre um índice de 2% (Figura 4) (SVSA, 2023). Esse fato indica que toda as veiculações midiáticas que têm sido realizadas em prol da divulgação dos malefícios dos DEF não têm sido suficientes, por si só, para conter a expansão destes dispositivos no mercado.

Figura 4. Percentual de adultos fumantes de Dispositivos Eletrônicos para Fumar no Brasil



Fonte: (Vigitel, 2023).

2.3 DISPOSITIVOS ELETRÔNICOS PARA FUMAR (DEF)

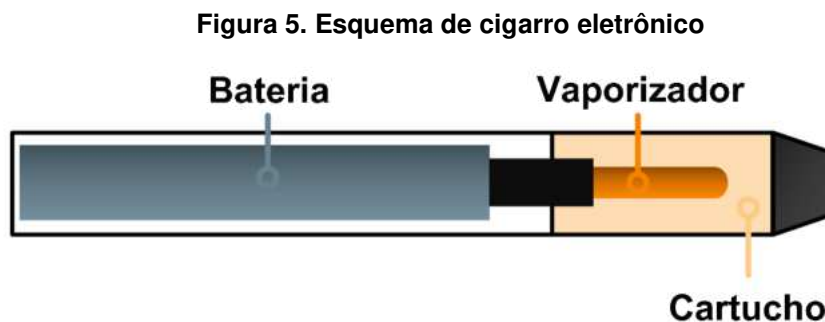
Os DEF são fundamentalmente tecnologias projetadas para liberação de nicotina por meio de um sistema alimentado por bateria. Entre eles estão os cigarros eletrônicos, cigarros aquecidos ou produtos de tabaco aquecido, vaporizadores de ervas secas e produtos híbridos. Esses produtos podem adotar diversos formatos e mecanismos de funcionamento, adaptando-se a diferentes especificações e preferências de uso (INCA, 2022).

No Brasil, desde 2009, a comercialização, importação e propaganda de quaisquer dispositivos eletrônicos para fumar são proibidas pela Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA), conforme estabelecido pela Resolução da Diretoria Colegiada (RDC) nº 46/2009 (ANVISA, 2009).

Em 2024, um processo regulatório foi realizado com o objetivo de revisar a regulamentação desses produtos no país, com base em análises sistemáticas da literatura técnico-científica e consulta pública. Esse processo resultou na atualização da RDC nº 46/2009 pela RDC nº 855/2024 que, além de manter a proibição de comercialização, importação, armazenamento, transporte e propaganda dos DEF, também reforça a proibição de seu uso em recintos coletivos fechados, sejam eles público ou privado, conforme previsto pela Lei 9.294/1996, que regula o uso individual de produtos fumígenos (ANVISA, 2024).

2.4 CIGARROS ELETRÔNICOS

Criados pelo farmacêutico chinês Hon Lik e patenteados em 2003, os cigarros eletrônicos (Figura 5) são dispositivos projetados para liberação de aerossol contendo nicotina e outros aditivos. Esses aparelhos são compostos por três partes principais: bateria, vaporizador (atomizador) e cartucho de retenção do líquido de recarga, denominado e-líquido ou *juice* (KNORST *et al.*, 2014).

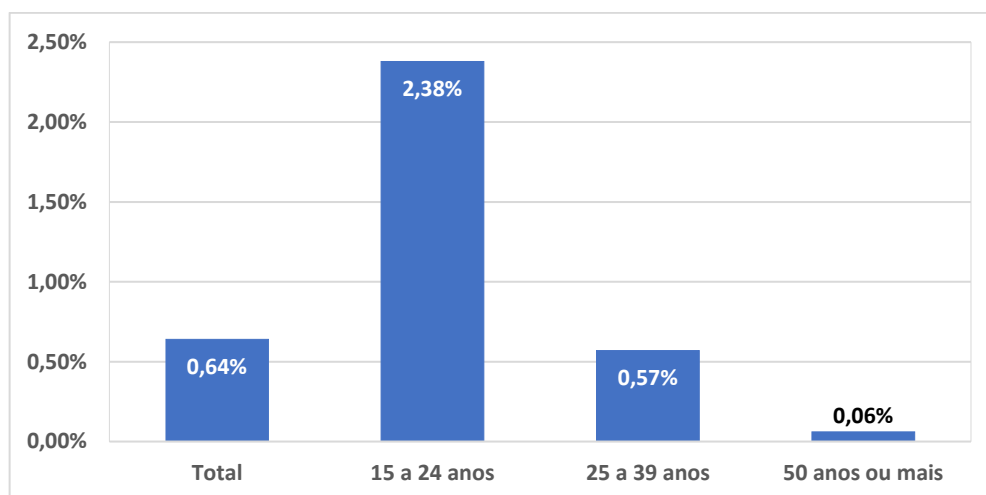


Fonte: (Figura elaborada pelo Autor, 2024).

Os cigarros eletrônicos são promovidos pela indústria do tabaco como uma alternativa mais saudável aos cigarros convencionais e, além disso, como um mecanismo que pode ser aplicado para mitigar o tabagismo, através da redução do consumo de cigarros e, por consequência, dos índices de fumo (CAHN; SIEGEL, 2010). No entanto, segundo a Pesquisa Nacional de Saúde (PNS) de 2019, o maior número de usuários (taxa de prevalência) de dispositivos eletrônicos para fumar, principalmente cigarros eletrônicos, é observada na faixa etária de 15 a 24 anos, alcançando 2,38%, (

Figura 6) o que representou 70% dos consumidores de DEF naquele ano (ANVISA, 2024).

Figura 6. Prevalência de uso de DEF segundo faixa etária em 2019



Fonte: Adaptado (PNS, 2019).

O aumento da popularidade dos cigarros eletrônicos nos últimos anos, pode ser atribuído à maior aceitação social em detrimento dos cigarros convencionais, às experiências de sabor e odor mais satisfatórias e ao formato moderno (BARUFALDI *et al.*, 2021). Dessa forma, fica evidente que os cigarros eletrônicos não estão sendo utilizados, ao contrário do que afirma a indústria do tabaco, como uma ferramenta para cessação do tabagismo ou redução de danos. Pelo contrário, eles têm se consolidado como um produto destinado ao consumo, principalmente entre os jovens, que possivelmente não haviam iniciado o consumo de tabaco (ANVISA, 2024).

Bertoni *et al.* (2021) corroboram essas afirmações ao indicarem que o consumo de dispositivos eletrônicos para fumar é predominante entre jovens e indivíduos que nunca fumaram cigarros convencionais, e não entre aqueles que buscam gradualmente cessar o uso de cigarros. Além disso, a pesquisa identificou um aumento no consumo de DEF nos últimos anos e sugere que os dispositivos podem contribuir para a formação de um novo grupo de dependentes, que, no futuro, poderão recorrer ao cigarro convencional como fonte principal de nicotina.

De acordo com Brossier, Querre e Denois (2022), 79% dos jovens de 15 a 17 anos afirmaram já ter experimentado algum DEF por influência de terceiros, principalmente colegas e amigos, sendo que, muitos desses adolescentes,

demonstraram pouco ou nenhum conhecimento sobre o funcionamento e efeitos à saúde dos dispositivos. Em adição a isso, a pesquisa de Klein *et al.* (2021) em escolas públicas de ensino médio do Paraná, afirma que a experimentação de alguma forma de tabagismo se dá, principalmente, entre 13 e 15 anos, destacando-se o uso de DEF pela concepção de ser menos nocivo e viciante.

Ademais, Barufaldi *et al.* (2021) constataram, por meio de uma meta-análise de estudos longitudinais, que o uso de cigarros eletrônicos durante o tratamento de dependência do tabagismo é um fator prejudicial na cura do vício, atribuindo um risco de recaída duas vezes maior entre ex-fumantes, principalmente de abstinência prolongada. Dessa forma, pode-se afirmar que a base do tratamento para cessação do tabagismo é a abstinência total de produtos oriundos do tabaco e a interrupção do ciclo de dependência da nicotina.

Em consonância, Jackson *et al.* (2020) afirmam que fumantes que fazem uso de cigarros eletrônicos como medida para mitigar o tabagismo, tendem a utilizar os dispositivos mais intensamente, amplificando os níveis de dependência e tornando mais difícil a cessação do tabagismo para fumantes altamente dependentes.

2.5 FUNCIONAMENTO E GERAÇÕES DO CIGARRO ELETRÔNICO

A liberação de nicotina nos cigarros eletrônicos, ao contrário dos cigarros convencionais, não depende da combustão do tabaco para produção de fumaça. Nesses dispositivos, a nicotina é fornecida ao usuário por meio de um mecanismo eletrônico de produção de vapor, a partir do aquecimento de um líquido que contém a substância e aditivos (BERTONI *et al.*, 2021).

Como mencionado na Seção 2.4, o cigarro eletrônico é composto por três partes principais: bateria, vaporizador e cartucho de retenção do líquido de recarga (Figura 5, página 19). O dispositivo é acionado no momento em que o usuário aspira pelo bocal, por onde o vapor é liberado. Essa ação gera uma diferença de pressão, provocada pelo fluxo de ar, que é detectada por um sensor ou, em dispositivos mais atuais, por um botão que, ao ser pressionado, ativa o circuito (WALLEY *et al.*, 2019; SULTAN; JESSRI; FARAH, 2018). Em seguida, a bateria fornece energia para o vaporizador, que aquece o líquido contido no cartucho de retenção, transformando-o em aerossol (KNORST *et al.*, 2014; RUIZ *et al.*, 2014; SULTAN; JESSRI; FARAH, 2018).

Desde sua criação, os cigarros eletrônicos passaram por uma série de modificações que visam, principalmente, melhorar a experiência do usuário e atratividade do produto por meio de inovações, alterações no design e uma liberação de nicotina mais eficaz (FARSALINOS; POLOSA, 2014). Dentre as alterações, pode-se apontar a presença de luz LED em uma das extremidades do dispositivo para enfatizar aos usuários que o cigarro está aceso, design que mimetiza cigarros convencionais, charutos e cachimbos ou, até mesmo, objetos de uso cotidiano, como uma caneta ou um pen drive (Figura 7) e, por fim, a inserção de flavorizantes aos líquidos de recarga, como extratos de frutas, baunilha, menta, café e chocolate (KNORST *et al.*, 2014).

Figura 7. Design de diferentes cigarros eletrônicos



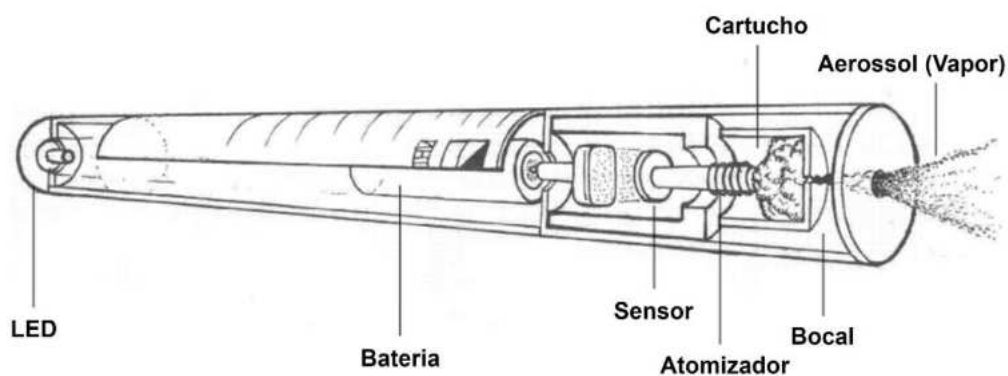
Fonte: (ANVISA, 2024).

Dessa forma, tendo em vista a evolução das tecnologias associadas aos cigarros eletrônicos, estes dispositivos são classificados em 4 gerações distintas (PROTANO *et al.*, 2018).

- Primeira geração: Nomeados como “*cigalikes*”, junção das palavras inglesas “*cigarette*” (cigarro) e “*like*” (como ou semelhante a), esses dispositivos adotam design e tamanho similares aos cigarros

convencionais. São compostos por pequenas baterias de lítio de baixa capacidade e “cartomizadores”, ou seja, cartuchos preenchidos com o líquido de recarga que submerge o atomizador. As baterias são frequentemente descartáveis, sendo destinadas a um único uso, mas também podem ser recarregáveis para usos repetidos (WALLEY *et al.*, 2019; FARSALINOS; POLOSA, 2014; SULTAN; JESSRI; FARAH, 2018). Geralmente, há uma luz LED na extremidade do aparelho que acende quando o usuário inala. (PROTANO *et al.*, 2018).

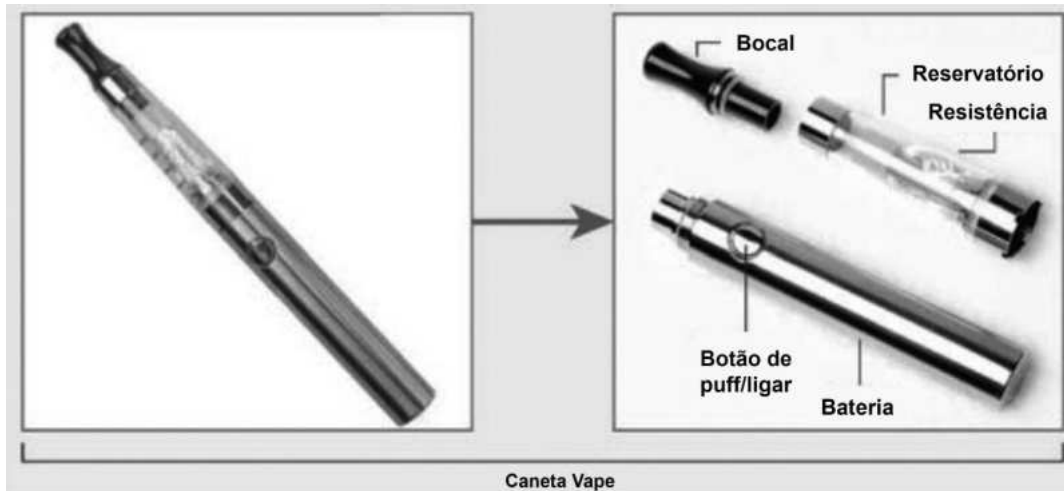
Figura 8. Esquema de cigarro eletrônico da 1ª geração



Fonte: Traduzido (KNORST *et al.*, 2014).

- Segunda geração: Conhecida popularmente como “vape” ou “caneta vape”, a segunda geração inova nos quesitos de design, bateria e recarregamento de e-líquido. Esses dispositivos possuem design similar ao de uma caneta, normalmente apresentam um botão que deve ser pressionado durante a inalação e contam com baterias de lítio de maior capacidade (três a sete vezes maior, de 450 a 1100 mAh), além da possibilidade de recarga dos e-líquidos, que são comercializados em frascos separados. Isso proporciona aos usuários uma maior variedade de concentrações de nicotina e uma gama mais ampla de sabores de flavorizantes (WALLEY *et al.*, 2019; FARSALINOS; POLOSA, 2014; SULTAN; JESSRI; FARAH, 2018; PROTANO *et al.*, 2018).

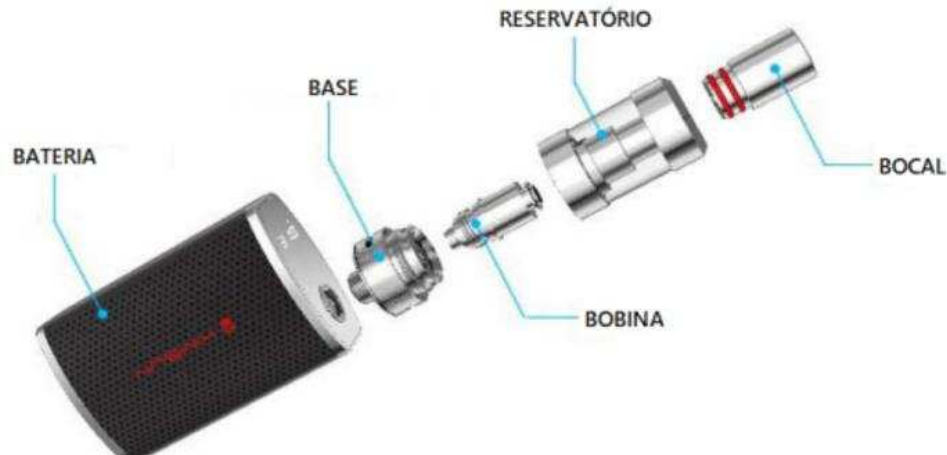
Figura 9. Esquema de cigarro eletrônico da 2ª geração



Fonte: Traduzido (U.S. Department of Health and Human Services, 2016).

- Terceira geração: Esta geração é caracterizada, principalmente, pela capacidade de modificar a potência e a voltagem direcionadas ao atomizador. Esses cigarros eletrônicos são compostos por baterias de lítio de altíssima capacidade com circuitos integrados que permitem a modificação das características elétricas, sendo essa a origem do nome “Mods”, derivado de “modificações”, ou vaporizadores pessoais avançados (WALLEY *et al.*, 2019; FARSALINOS; POLOSA, 2014; SULTAN; JESSRI; FARAH, 2018). Além disso, esses dispositivos podem ser acoplados a atomizadores de segunda geração ou reconstruíveis, fornecendo ao usuário a capacidade de criar sua própria configuração (FARSALINOS; POLOSA, 2014).

Figura 10. Esquema de cigarro eletrônico da 3ª geração



Fonte: (CAPUTO; LORENA; CARVALHO, 2024).

- Quarta geração: Os modelos mais recentes de cigarros eletrônicos são denominados “sub-ohm tank” e recebem esse nome devido a capacidade de operar com resistências muito baixas (sub-ohm), vaporizando o líquido sob alta potência e, por consequência, liberando uma maior quantidade de aerossol em comparação aos dispositivos antigos, que possuem resistências mais altas. Isso resulta na formação de grandes e densas nuvens de vapor. Além disso, apresentam controle automático de temperatura (PROTANO *et al.*, 2018).

Figura 11. Exemplo de cigarro eletrônico da 4ª geração



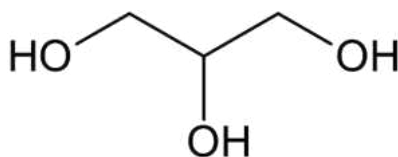
Fonte: (ALVARADO, 2020).

Dessa forma, os cigarros eletrônicos podem possuir diversas características distintas no mercado. Segundo estudos, a faixa de temperatura do aerossol pode variar entre 40° a 65°C e a do vaporizador pode chegar em até 350°C (KNORST *et al.*, 2014; KOSMIDER *et al.*, 2014). De acordo com fornecedores, um único cartucho de cigarro eletrônico pode fornecer entre 10 e 250 “*puffs*”, expressão equivalente a tragadas, correspondendo à quantidade de 5 a 30 cigarros convencionais, a depender da marca (KNORST *et al.*, 2014).

2.6 E-LÍQUIDOS

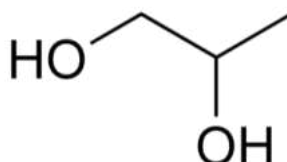
Os líquidos de recarga dos cigarros eletrônicos, popularmente conhecidos como “e-líquidos” ou “*juices*”, apresentam ainda mais variações que os dispositivos (U.S. DEPARTMENT OF HEALTH AND HUMAN SERVICES, 2016). A composição do e-líquido varia de acordo com o fabricante, mas, basicamente, as formulações contêm três tipos de substâncias químicas: umectantes, nicotina e flavorizantes. (KNORST *et al.*, 2014; CAPUTO; LORENA; CARVALHO, 2024; CIRULIS *et al.*, 2020; U.S. DEPARTMENT OF HEALTH AND HUMAN SERVICES, 2016). Os umectantes são responsáveis pela formação do vapor e abrangem a maior parte da fórmula dos e-líquidos, normalmente correspondendo a 95% dela (RUIZ *et al.*, 2014). Dentre essa classe, as substâncias mais aplicadas na composição são a glicerina vegetal (GV) e o propilenoglicol (PG), sendo ambas reconhecidas como seguras para consumo por via oral e utilizadas nas indústrias de alimentos e cosméticos. (WALLEY *et al.*, 2019; KNORST *et al.*, 2014; ANVISA, 2022; ANVISA, 2020; (RUIZ *et al.*, 2014).

A glicerina (Figura 12), também chamada de glicerol ou 1,2,3-propanotriol, é um composto pertencente à função orgânica álcool, de fórmula molecular $C_3H_8O_3$, e, em condições ambiente, é um líquido xaroposo (viscoso), incolor ou quase incolor, límpido, higroscópico e de densidade $1,26 \text{ g/cm}^3$, sendo miscível em água e álcool etílico (FARMACOPEIA BRASILEIRA, 2019; CAPUTO; LORENA; CARVALHO, 2024). No cigarro eletrônico, a glicerina é responsável por fornecer maior suavidade, visto que é naturalmente adocicada, densidade e volume ao vapor. Entretanto, devido à alta viscosidade, diminui a fluidez do líquido, podendo ocasionar obstruções (BAASSIRI *et al.*, 2017).

Figura 12. Estrutura da glicerina

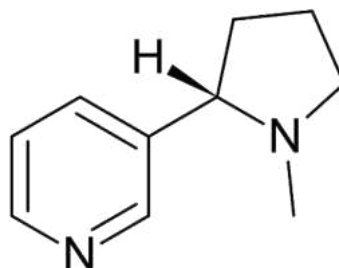
Fonte: (Figura elaborada pelo Autor, 2025).

O propilenoglicol (Figura 13), de nomenclatura IUPAC propano-1,2-diol e fórmula molecular $C_3H_8O_2$, é um composto que também pertence à função orgânica álcool, e, em condições ambiente, é um líquido, claro, incolor e de densidade $1,04 \text{ g/cm}^3$ (SIGMA-ALDRICH, 2009). Aplicado como aditivo de ação umectante e solvente para cores e sabores na indústria, nos e-líquidos é aplicado devido a sua menor viscosidade, facilitando a vaporização e o transporte de aditivos (BARBEAU *et al.*, 2013; CAPUTO; LORENA; CARVALHO, 2024). Apesar disso, a substância agrava a intensidade do aerossol na garganta causada pela nicotina, denominado “*throat hit*” e, se utilizado sozinho, não produz vapor visível (BARBEAU *et al.*, 2013).

Figura 13. Estrutura do propilenoglicol

Fonte: (Figura elaborada pelo Autor, 2025).

A nicotina (Figura 14), de nomenclatura IUPAC (S)-1-metil-2-(3-piridil)pirrolidina e fórmula química $C_{10}H_{14}N_2$, é um alcalóide básico e, em condições ambiente, apresenta aparência líquida amarelada (CAPUTO; LORENA; CARVALHO, 2024). É uma substância psicoativa altamente viciante, responsável pelo estímulo da dependência em produtos derivados de tabaco, e, nos cigarros eletrônicos, pode ser encontrada em concentrações que variam de 0 a 59 mg/mL (INCA, 2022; CAPUTO; LORENA; CARVALHO, 2024; RUIZ *et al.*, 2014; WALLEY *et al.*, 2019). A quantidade de nicotina em e-líquidos pode variar e não ser equivalente à concentração declarada pelo fornecedor (GONIEWICZ *et al.*, 2013; KNORST *et al.*, 2014; WALLEY *et al.* 2019).

Figura 14. Estrutura da nicotina

Fonte: (Figura elaborada pelo Autor, 2025).

Atualmente, há a comercialização de e-líquidos em uma gama enorme de sabores distintos (KNORST *et al.*, 2014; WALLEY *et al.*, 2019). Essa abundância de gostos e sabores apelativos só é possível a partir da adição de flavorizantes na fórmula, que podem ou não ser aprovados para uso em comidas (FARSALINOS; POLOSA, 2014). Dentre esses, destacam-se os flavorizantes de frutas, menta, canela, café, chocolate, sobremesas, doces, refrigerantes e até mesmo de tabaco tradicional (KNORST *et al.*, 2014; WALLEY, 2019; RUIZ *et al.*, 2014). Lisko *et al.* (2016) declaram que, após análise de e-líquidos saborizados, 42% de soluções sabor café e 50% de sabor chocolate possuíam concentrações detectáveis de cafeína. Além disso, Fagan *et al.* (2017) afirmam que, em um conjunto de amostras de e-líquidos, glicose, frutose e sacarose foram detectáveis em, respectivamente, 22%, 53% e 53% das soluções.

Além dos componentes habituais, é possível encontrar uma série de aditivos nas soluções de e-líquidos. Matsumoto *et al.* (2020) afirmam que o etilenoglicol está cada vez mais presente nas formulações de e-líquidos. Giroud *et al.* (2015) abordam a incorporação de drogas ilícitas aos cigarros eletrônicos, como a cannabis e a metanfetamina. Aldy *et al.* (2020) destacam a incorporação de acetato de vitamina E em e-líquidos que contêm tetrahydrocannabinol (THC), visando a melhoria da composição e da aparência do produto. Por fim, Farsalinos *et al.* (2014) enfatizam que compostos carbonilados como formaldeído e acetaldeído podem estar presentes em e-líquidos.

2.7 DEGRADAÇÃO TÉRMICA DE E-LÍQUIDOS

O funcionamento do cigarro eletrônico não envolve o processo de combustão e, embora a nicotina seja derivada do tabaco, os e-líquidos não contêm tabaco. Dessa forma, o cigarro eletrônico teoricamente deveria ser menos prejudicial que o fumo de um cigarro convencional (CAHN; SIEGEL, 2011). Entretanto, apesar dos principais componentes dos e-líquidos, glicerina e propilenoglicol, serem reconhecidos como seguros para ingestão oral, há uma grande preocupação em relação à sua inalação sob a forma de vapor (KUBICA *et al.*, 2023). A temperatura do vaporizador em um cigarro eletrônico pode ser alta o suficiente para provocar a decomposição térmica, através de mudanças de estado e reações químicas, dos componentes dos e-líquidos (KOSMIDER *et al.*, 2014).

A degradação térmica de constituintes de e-líquidos, como glicerina e propilenoglicol, pode acarretar a formação de uma gama de compostos reativos, tóxicos e cancerígenos (CHEN; CANCHOLA; LIN, 2021; BARUFALDI *et al.*, 2021). Dessa forma, o vapor emitido pelos cigarros eletrônicos contém uma série de substâncias químicas que podem apresentar riscos para a saúde do usuário (RUIZ *et al.*, 2014). De acordo com Ooi *et al.* (2019), compostos como formaldeído, acetaldeído, metilglioxal, acroleína, acetona, benzaldeído e BTEX (benzeno, tolueno, etilbenzeno e xilenos) são detectáveis no vapor dos dispositivos. Benowitz e Burbank (2016), Chen, Canchola e Lin (2021) e Protano *et al.* (2018), reiteram a afirmação, adicionando HPAs (hidrocarbonetos policíclicos aromáticos), COVs (compostos orgânicos voláteis), compostos fenólicos, propanal e metais, como níquel, zinco e prata, como substâncias presentes em alguns aerossóis. Além disso, Ruiz *et al.* (2014) supõem que os metais presentes no vapor sejam oriundos do próprio atomizador, destacando que os níveis de níquel encontrados são superiores aos identificados na fumaça de cigarros convencionais.

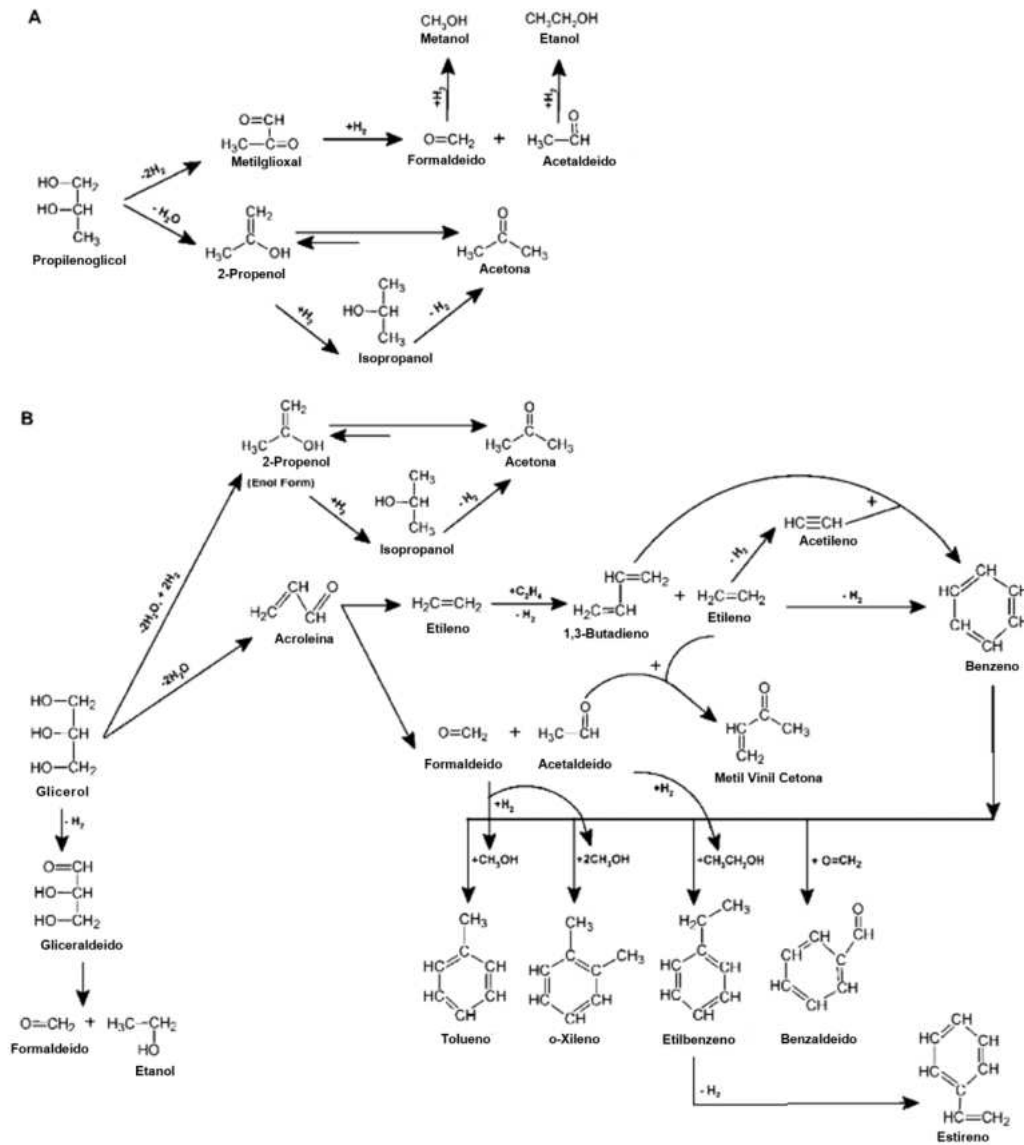
Além da base do e-líquido, os flavorizantes também podem se decompor em substâncias tóxicas (OOI *et al.*, 2019). Existem relatos de associação da degradação de flavorizantes com a produção dos compostos trans-2-hexenal e benzaldeído, sendo o último detectado em 108 dos 145 e-líquidos de diferentes sabores analisados (KOSMIDER *et al.*, 2014).

Uma série de fatores podem influenciar a composição dos produtos de emissão do cigarro eletrônico, como parâmetros dos dispositivos (potência, voltagem

ou resistência), temperatura do vaporizador, padrões de inalação (volume, velocidade e duração do “*vaping*”), constituintes do e-líquido e, principalmente, a razão PG/GV (CHEN; CANCHOLA; LIN, 2021; SLEIMAN, 2016; OOI *et al.*, 2019). Segundo Kosmider *et al.* (2014), um acréscimo na voltagem de um cigarro eletrônico de 3,2 V para 4,8 V, provoca um aumento na faixa de 4 a mais de 200 vezes dos níveis de formaldeído, acetaldeído e acetona. Além disso, os níveis de formaldeído em vapores oriundos de dispositivos de alta voltagem se igualam às concentrações encontradas em fumaças de cigarros convencionais, na faixa de 1,6 – 52 µg por cigarro (COUNTS *et al.*, 2005).

A razão entre a glicerina vegetal e o propilenoglicol (PG/GV) é uma característica de grande relevância para definição dos perfis de vapor dos cigarros eletrônicos, sendo o processo de degradação de ambos o principal responsável pela maior parte dos compostos encontrados no aerossol (Figura 15). Sleiman *et al.* (2016) demonstram que a degradação de PG é diretamente responsável pela produção de acetol e 2-propenol, enquanto a acroleína é majoritariamente produzida pela degradação de GV. Chen, Canchola e Lin (2021) identificaram óxido de propileno e propanal como produtos exclusivamente de PG, glicidol e acroleína como produtos de GV e formaldeído e metilglioxal como advindos da degradação de ambos os compostos. Por fim, Bekki *et al.* (2014) afirmam que a oxidação de GV forma acroleína, enquanto propilenoglicol é convertido em metilglioxal, formaldeído e acetaldeído.

Figura 15. Diagrama de caminhos de reações envolvidas na degradação térmica de GV e PG



Fonte: Traduzido (OOI, 2019).

Além disso, Wang *et al.* (2017) pontuam que a GV, se comparada à PG, emite maiores níveis de compostos carbonilados e, em adição, Geiss *et al.* (2015) afirmam que líquidos contendo exclusivamente GV também emitem maiores concentrações de carbonilados que misturas em PG/GV. Ooi *et al.* (2019) complementam as informações e abordam que quanto maior a proporção de GV em relação a PG em e-líquidos, maiores são as concentrações dos compostos carbonílicos emitidos, principalmente acetaldeído, benzaldeído, acroleína e acetona. Farsalinos e Gillman (2018) sugerem que devido à maior viscosidade da glicerina vegetal, possa haver restrição do fluxo de e-líquido no vaporizador, propiciando condições de

superaquecimento. Baassiri *et al.* (2017) afirmam que a proporção PG/GV é capaz de alterar as emissões de nicotina e o total de material particulado produzido.

2.8 PROBLEMAS DE SAÚDE

Conforme discutido na Seção 2.7, os e-líquidos e os vapores emitidos pelos cigarros eletrônicos podem conter uma série de compostos químicos potencialmente danosos à saúde dos usuários e, também, à dos não usuários expostos passivamente (Tabela 1, página 33) (SLEIMAN *et al.*, 2016). Estudos constantemente correlacionam a exposição aos aerossóis desses dispositivos com a viabilidade celular reduzida, o aumento da apoptose celular, danos ao DNA, estresse oxidativo, função imunológica prejudicada, aumento de citocinas inflamatórias, retardo da migração de fibroblastos e genotoxicidade (YANG; SANDEEP; RODRIGUEZ, 2020; PISINGER; DOSSING, 2019; GLASSER *et al.*, 2017; KAUR *et al.*, 2018; FARSALINOS; POLOSA, 2014; HARRELL *et al.*, 2014; BOZIER *et al.*, 2020; LEE *et al.*, 2020; SHARMA; VERMA, 2020; FLACH; MANIAM; MANICKAVASAGAM, 2019; WILLS *et al.*, 2021; WILSON *et al.*, 2022; BRAVO-GUTIÉRREZ *et al.*, 2021).

O propilenoglicol, líquido aplicado como base, pode causar irritação ocular e das vias respiratórias (WIESLANDER; NORBACK; LINDGREN, 2001; BENOWITZ; BURBANK, 2016). Alguns flavorizantes aplicados em e-líquidos são reconhecidos por seus efeitos citotóxicos, como aumento da necrose celular e alteração da morfologia celular (YANG; SANDEEP; RODRIGUEZ, 2020; PISINGER; DOSSING, 2019). Compostos carbonílicos são eletrófilos reativos e, por consequência, são capazes de formar adutos com nucleófilos biológicos, como glutatona, resíduos de proteínas e DNA, resultando em grandes riscos à saúde, como quebra oxidativa do DNA, modificação de proteínas, diminuição ou perda de funções proteicas, patogênese e carcinogênese. (ESTERBAUER; ZÖLLNER; SCHOLZ, 1975; LOPACHIN; DECAPRIO, 2005; GRIMSRUD *et al.*, 2008; EDER *et al.*, 1990; EDER *et al.*, 1993; JANZOWSKI *et al.*, 2003; COLZANI; ALDINI; CARINI, 2013; SUZUKI; CARINI; BUTTERFIELD, 2010; LU *et al.*, 2010).

Tabela 1. Compostos químicos emitidos em cigarros eletrônicos e potenciais riscos à saúde.

Classes	Compostos	Riscos à Saúde
Alcaloides	Nicotina	Promotor de tumor pulmonar Dependência Carcinógeno gastrointestinal Aumento da pressão arterial e frequência cardíaca Redução do desenvolvimento cerebral em adolescentes
	Cotina	Redução da fertilidade e reprodução
Aldeídos	Acetaldeído	Carcinógeno Agravamento de danos hepáticos induzidos pelo álcool
	Acroleína	Irritação ocular Irritação respiratória Irritação gastrointestinal
	Formaldeído	Carcinógeno Bronquite, pneumonia e aumento do risco de asma em crianças Irritante ocular, nasal e da garganta
	Acetona	Distúrbio gástrico Fraqueza nas extremidades e dor de cabeça Irritação ocular
Compostos orgânicos voláteis	Propilenoglicol	Irritação da garganta e das vias aéreas Carcinógeno Dificuldade gástrica Aumento do risco de asma em crianças Irritação ocular
	Glicerina	Pneumonia lipóide Irritante ocular, dérmico e pulmonar
	Tolueno	Danos ao sistema nervoso central Danos renais
Nitrosaminas	NNN	Carcinógeno
	NNK	Carcinógeno
Metais	Cromo	Irritação e inflamação pulmonar Atrofia da mucosa nasal e ulcerações Redução da fertilidade e reprodução
	Cádmio	Aumento do risco de câncer de pulmão Irritação pulmonar e nasal
	Chumbo	Indução de hipertensão Danos renais Danos ao sistema nervoso central
	Níquel	Carcinógeno Danos ao sistema nervoso central e pulmonar Toxicidade renal e hepática

Fonte: Adaptado (QASIM *et al.*, 2017).

O Formaldeído é classificado pela Agência Internacional de Pesquisa em Câncer (IARC) como um composto comprovadamente carcinogênico (Grupo 1), e o acetaldeído é classificado como uma possível substância carcinogênica (Grupo 2) (IARC, 2004; IARC, 2010). Além disso, o formaldeído é uma substância tóxica respiratória e sua exposição pode ocasionar câncer do trato aerodigestivo e dano a células cardíacas (FAGAN *et al.*, 2017; GÜLEÇ *et al.*, 2016). O acetaldeído é um produto tóxico cardiovascular e possui propriedades viciantes (FAGAN *et al.*, 2017). A acroleína provoca irritação ocular e respiratória, inflamação e proliferação celular e danifica o revestimento pulmonar (IARC, 1995). A acetona é uma molécula capaz de provocar a irritação da membrana mucosa, causando danos ao neuroepitélio olfatório (BURON *et al.*, 2009).

Em adição à presença de compostos tóxicos, os usuários são expostos à material particulado ao utilizar cigarros eletrônicos. Manigrasso *et al.* (2014) afirmam que os vapores são fontes significativas de partículas de alta dose capazes de alcançar a parte mais profunda do sistema respiratório. Uma gama de comorbidades podem ser propiciadas pela exposição ao material particulado, como doenças pulmonares, cardiovasculares, desordens degenerativas ou cânceres (ABDO *et al.*, 2016; AN *et al.*, 2018; WANG *et al.*, 2017; PROTANO *et al.*, 2018).

Em um estudo clínico abrangendo pacientes com dias a semanas após o uso do dispositivo, o quadro clínico de doenças relacionadas ao uso de cigarro eletrônico foi composto por sintomas respiratórios agudos em 95% dos pacientes (tosse, dor pleurítica e dispneia), sintomas gerais em 88% (febre, astenia e taquicardia) e sintomas gastrointestinais em 77% (náuseas, vômitos, dor abdominal e diarreia) (ALVARADO, 2020). Dentre as comorbidades, destaca-se a EVALI que, em menos de um ano após sua definição, os EUA contabilizaram, em média, 2.700 casos e 70 mortes confirmadas (AMB, 2022). A Lesão Pulmonar Associada ao Uso de Produtos de Cigarro Eletrônico ou Vaporização (EVALI) é uma síndrome de insuficiência respiratória aguda caracterizada por inflamação alveolar monocítica e neutrofílica, sendo identificada por sintomas como tosse, falta de ar, dor torácica, fadiga e, em curto intervalo de tempo, destruição do tecido pulmonar (ALVARADO, 2020; KLIGERMAN *et al.*, 2020). As causas da EVALI ainda não são totalmente conhecidas, entretanto estudos propõem como causa principal a inalação de produtos químicos tóxicos (KLIGERMAN *et al.*, 2020).

2.9 CROMATOGRAFIA GASOSA

A cromatografia é um método físico-químico de separação amplamente aplicada em química e bioquímica, tanto na pesquisa quanto na indústria, sendo baseada na diferença de afinidade dos analitos com duas fases distintas e imiscíveis (COLLINS *et al.*, 1997; PENTEADO; MAGALHÃES; MASINI, 2008). O processo de separação ocorre pela distribuição da amostra entre as duas fases (estacionária e móvel). Dessa forma, cada analito irá interagir diferentemente com cada fase, tendo maior afinidade por uma delas e, por consequência, o tempo de migração será determinado por essa característica (SKOOG; HOLLER; NIEMAN, 2002).

Atualmente, existe uma gama de técnicas associadas à cromatografia, dentre elas destacam-se as cromatografias em camada delgada, por adsorção, por troca iônica, por exclusão, por bioafinidade, líquida e gasosa (COLLINS *et al.*, 1997). As técnicas de cromatografia podem apresentar limites de detecção na faixa de 100 a 1000 vezes menores do que os constatados em outros métodos de separação. (HARVEY, 2000).

A cromatografia gasosa (CG), caracterizada por sua fase móvel estar em fase gasosa, é uma das principais técnicas para separação e determinação de gases ou substâncias volatilizáveis (COLLINS *et al.*, 1997; PENTEADO; MAGALHÃES; MASINI, 2008). Alguns dos diferenciais da técnica são seu grande poder de resolução, permitindo a detecção de dezenas de substâncias de uma mesma matriz, e sua sensibilidade, que pode alcançar limites de detecção de até 10^{-12} g (COLLINS *et al.*, 1997; FOCANT; SJÖDIN; PATTERSON, 2004; GROB, 2004). Os principais componentes de um cromatógrafo a gás são: cilindro de gás, injetor, forno, coluna, detector, sistema de controle do instrumento e aquisição de dados (PENTEADO; MAGALHÃES; MASINI, 2008).

O detector é uma peça fundamental para a qualificação e quantificação dos analitos (COLLINS *et al.*, 1997). Após a amostra ser arrastada pela coluna cromatográfica e separada, ela é conduzida para o detector, que irá emitir um sinal elétrico que é registrado sob a forma de picos e varia de acordo com o tipo e a concentração da amostra (PENTEADO; MAGALHÃES; MASINI, 2008). Dentre os detectores utilizados em cromatografia gasosa, destaca-se o detector por ionização em chama (DIC), que é baseado na energia liberada na ionização de moléculas em uma chama produzida pela combustão de ar e hidrogênio (COLLINS *et al.*, 1997).

Atualmente, uma série de estudos aborda a análise de constituintes de e-líquidos de cigarros eletrônicos por CG-DIC (DAI *et al.*, 2017; ZULKIFLI *et al.*, 2018; DAI *et al.*, 2018; RAINEY *et al.*, 2013; DAGLAS; GIKAS; TSARBOPOULOS, 2023).

3 OBJETIVOS

O objetivo da pesquisa foi desenvolver e validar um método para quantificar o teor de glicerina vegetal (GV) e propilenoglicol (PG) por cromatografia gasosa com detector por ionização por chama (CG-DIC), sendo o mesmo aplicado para caracterização de e-líquidos em circulação ilegal no Brasil. Os objetivos específicos são:

- a) Desenvolvimento de método para determinação de glicerina e propilenoglicol por CG-DIC;
- b) Validação do método analítico proposto frente aos parâmetros de desempenho: seletividade, linearidade, limites de detecção e de quantificação, precisão, exatidão e repetibilidade;
- c) Quantificar glicerina e propilenoglicol por CG-DIC em amostras de e-líquidos apreendidos pela ANVISA.

4 METODOLOGIA

Para a realização da quantificação de GV e PG, primeiramente foi necessário o desenvolvimento e a implementação de um método cromatográfico adequado para ambos os analitos. A cromatografia gasosa com detector de ionização em chama (CG-DIC) foi a técnica de análise empregada devido ao seu poder de resolução e à sua sensibilidade para compostos orgânicos volatizáveis, como a glicerina vegetal e o propilenoglicol.

O método cromatográfico foi elaborado, tendo como base normas técnicas para a determinação de glicerina e propilenoglicol em produtos derivados de tabaco, como o CRM (Método Recomendado pelo CORESTA) nº 60 do Centro de Cooperação para Pesquisa Científica Relativa ao Tabaco (CORESTA) e no método T-304 da Health Canada, bem como artigos, como Rainey *et al.* (2013) e Dai *et al.* (2017).

O método foi desenvolvido, semi-validado e aplicado a soluções de glicerina e propilenoglicol, utilizando-se um cromatógrafo a gás modelo Nexis GC-2030 (Shimadzu, JPN) equipado com forno, injetor, detector de ionização por chama e coluna cromatográfica de polietilenoglicol (PEG) Acrwax (Trajan, AUS) de 30m x 0,25mm D.I. x 0,25 µm de espessura de filme. Os parâmetros de desempenho avaliados foram a seletividade e sensibilidade. Com base nas referências e nos resultados obtidos, os parâmetros da corrida foram otimizados, dando origem a uma sequência de 6 métodos distintos (Tabelas 2 a 7, páginas 38 a 43), dentre os quais definiu-se o com melhores resultados.

Posteriormente à definição do método adequado, foram preparadas soluções para elaboração das curvas de calibração. Para a solução estoque, pesou-se, em balança analítica modelo ATX224R (Shimadzu, JPN), 2,30 g de glicerina P.A. – A.C.S. (99,5%) (Greentec, BR) e 1,90 g de propilenoglicol P.A. – A.C.S. (99,5%) (LabSynth, BR) em um balão volumétrico de 25,00 mL, que seguidamente foi aferido com álcool metílico (metanol) P.A. (99,8%) (Isofar, BR). Todos os reagentes utilizados no estudo foram aplicados conforme disponibilizados, sem passar por tratamentos prévios.

Tabela 2. Parâmetros do método cromatográfico A

Parâmetros	Especificações		
Temperatura do Injetor	260,0 °C		
Pressão	134,1 kPa		
Fluxo Total	72,5 mL min ⁻¹		
Fluxo da Coluna	1,36 mL min ⁻¹		
Velocidade Linear	35,0 cm s ⁻¹		
Fluxo de Purga	3,0 mL min ⁻¹		
Modo Split	1:50		
	Taxa	Temperatura	Tempo
	-	120,0 °C	1,00 min
Temperatura do Forno	40,00 °C min ⁻¹	140,0 °C	2,00 min
	40,00 °C min ⁻¹	190,0 °C	10,0 min
	5,00 °C min ⁻¹	230,0 °C	3,00 min
Tempo de Equilíbrio	3,0 min		
Temperatura do Detector	260,0 °C		
Gás Makeup	Hélio		
Fluxo Makeup	24,0 mL min ⁻¹		
Fluxo de Hidrogênio	32,0 mL min ⁻¹		
Fluxo de Ar	200,0 mL min ⁻¹		

Fonte: (Tabela elaborada pelo Autor, 2025).

Tabela 3. Parâmetros do método cromatográfico B

Parâmetros	Especificações		
Temperatura do Injetor	260,0 °C		
Pressão	134,1 kPa		
Fluxo Total	72,5 mL min ⁻¹		
Fluxo da Coluna	1,36 mL min ⁻¹		
Velocidade Linear	35,0 cm s ⁻¹		
Fluxo de Purga	3,0 mL min ⁻¹		
Modo Split	1:50		
	Taxa	Temperatura	Tempo
	-	120,0 °C	1,00 min
Temperatura do Forno	40,00 °C min ⁻¹	140,0 °C	3,00 min
	40,00 °C min ⁻¹	190,0 °C	0,00 min
	5,00 °C min ⁻¹	220,0 °C	1,00 min
Tempo de Equilíbrio	3,0 min		
Temperatura do Detector	260,0 °C		
Gás Makeup	Hélio		
Fluxo Makeup	24,0 mL min ⁻¹		
Fluxo de Hidrogênio	32,0 mL min ⁻¹		
Fluxo de Ar	200,0 mL min ⁻¹		

Fonte: (Tabela elaborada pelo Autor, 2025).

Tabela 4. Parâmetros método cromatográfico C

Parâmetros	Especificações		
Temperatura do Injetor	280,0 °C		
Pressão	107,1 kPa		
Fluxo Total	54,0 mL min ⁻¹		
Fluxo da Coluna	1,00 mL min ⁻¹		
Velocidade Linear	28,3 cm s ⁻¹		
Fluxo de Purga	3,0 mL min ⁻¹		
Modo Split	1:50		
	Taxa	Temperatura	Tempo
	-	120,0 °C	1,00 min
Temperatura do Forno	40,00 °C min ⁻¹	140,0 °C	3,00 min
	40,00 °C min ⁻¹	190,0 °C	0,00 min
	5,00 °C min ⁻¹	220,0 °C	1,00 min
Tempo de Equilíbrio	3,0 min		
Temperatura do Detector	280,0 °C		
Gás Makeup	Hélio		
Fluxo Makeup	24,0 mL min ⁻¹		
Fluxo de Hidrogênio	32,0 mL min ⁻¹		
Fluxo de Ar	200,0 mL min ⁻¹		

Fonte: (Tabela elaborada pelo Autor, 2025).

Tabela 5. Parâmetros métodos cromatográficos D

Parâmetros	Especificações		
Temperatura do Injetor	220,0 °C		
Pressão	276,7 kPa		
Fluxo Total	207,0 mL min ⁻¹		
Fluxo da Coluna	4,00 mL min ⁻¹		
Velocidade Linear	68,4 cm s ⁻¹		
Fluxo de Purga	3,0 mL min ⁻¹		
Modo Split	1:50		
	Taxa	Temperatura	Tempo
	-	120,0 °C	1,00 min
Temperatura do Forno	45,00 °C min ⁻¹	190,0 °C	5,00 min
	10,00 °C min ⁻¹	230,0 °C	5,00 min
Tempo de Equilíbrio	3,0 min		
Temperatura do Detector	270,0 °C		
Gás Makeup	Hélio		
Fluxo Makeup	24,0 mL min ⁻¹		
Fluxo de Hidrogênio	32,0 mL min ⁻¹		
Fluxo de Ar	200,0 mL min ⁻¹		

Fonte: (Tabela elaborada pelo Autor, 2025).

Tabela 6. Parâmetros método cromatográfico E

Parâmetros	Especificações		
Temperatura do Injetor	250,0 °C		
Pressão	170,3 kPa		
Fluxo Total	45,0 mL min ⁻¹		
Fluxo da Coluna	2,00 mL min ⁻¹		
Velocidade Linear	44,5 cm s ⁻¹		
Fluxo de Purga	3,0 mL min ⁻¹		
Modo Split	1:20		
	Taxa	Temperatura	Tempo
Temperatura do Forno	-	110,0 °C	1,00 min
	20,00 °C min ⁻¹	220,0 °C	5,00 min
Tempo de Equilíbrio	3,0 min		
Temperatura do Detector	275,0 °C		
Gás Makeup	Hélio		
Fluxo Makeup	30,0 mL min ⁻¹		
Fluxo de Hidrogênio	40,0 mL min ⁻¹		
Fluxo de Ar	400,0 mL min ⁻¹		

Fonte: (Tabela elaborada pelo Autor, 2025).

Tabela 7. Parâmetros método cromatográfico F

Parâmetros	Especificações		
Temperatura do Injetor	250,0 °C		
Pressão	276,7 kPa		
Fluxo Total	87,0 mL min ⁻¹		
Fluxo da Coluna	4,00 mL min ⁻¹		
Velocidade Linear	68,4 cm s ⁻¹		
Fluxo de Purga	3,0 mL min ⁻¹		
Modo Split	1:20		
	Taxa	Temperatura	Tempo
Temperatura do Forno	-	120,0 °C	2,00 min
	45,00 °C min ⁻¹	190,0 °C	5,00 min
Tempo de Equilíbrio	3,0 min		
Temperatura do Detector	280,0 °C		
Gás Makeup	Hélio		
Fluxo Makeup	30,0 mL min ⁻¹		
Fluxo de Hidrogênio	40,0 mL min ⁻¹		
Fluxo de Ar	400,0 mL min ⁻¹		

Fonte: (Tabela elaborada pelo Autor, 2025).

A partir da solução estoque de 1,000 mol L⁻¹ de glicerina e propilenoglicol, preparou-se a solução do ponto de maior concentração da curva analítica (40,0 mmol L⁻¹) em balão volumétrico de 5,00 mL e, a partir dessa solução, preparou-se soluções sem sete diferentes menores concentrações (Tabela 8) diretamente em vials de vidro de 1,5 mL, sendo todos os pontos da curvas preparados em triplicata, com auxílio de pipeta automática SOCOREX modelo Acura 825, com volume variável de 10 – 100 µL.

Tabela 8. Diluições para preparo de soluções de padrões

Concentração final (mmol L ⁻¹)	Concentração inicial (mmol L ⁻¹)	Alíquota de solução (µL)	Alíquota de metanol (µL)
5,00	40,0	125,0	875,0
10,0	40,0	250,0	750,0
15,0	40,0	375,0	625,0
20,0	40,0	500,0	500,0
25,0	40,0	625,0	375,0
30,0	40,0	750,0	250,0
35,0	40,0	875,0	125,0
40,00	1,000 x 10 ³	200,0	4,800 x 10 ³

Fonte: (Tabela elaborada pelo Autor, 2025).

Um volume de 1 µL de cada solução preparada foi injetado manualmente, com auxílio de uma seringa de vidro graduada SHIMADZU de 10 µL (SHIMADZU, JPN) previamente rinsada em metanol (solvente de lavagem), no CG-DIC, resultando em cromatogramas para cada nível de concentração. A partir dos valores das áreas dos picos dos cromatogramas obtidos, foram realizadas duas curvas de calibração externa: uma de glicerina e outra de propilenoglicol. O desempenho do método foi avaliado quanto à seletividade, linearidade, homoscedasticidade, limites de detecção e de quantificação, precisão, exatidão e repetibilidade.

Após a comprovação do desempenho do método para ambos os analitos, cinco amostras de e-líquidos de sabores e marcas variados (Tabela 9/Figura 16), fornecidos pela ANVISA, foram analisados por CG-DIC. Para isto, as amostras foram diluídas, em triplicata, em 500 vezes em balões volumétricos de 5,00 mL, pipetando-se 10,0 µL de amostra, com auxílio de pipeta automática SOCOREX modelo Acura 825 com volume variável de 0,5 – 10 µL, e aferindo-se o volume com metanol. Os resultados de área obtidos foram aplicados na equação da reta da curva de calibração externa elaborada anteriormente, sendo possível a quantificação para posterior comparação dos valores obtidos com os valores expressos nos rótulos dos produtos.

Tabela 9. Marcas e sabores das amostras de e-líquidos

Amostra	Marca	Sabor
1	Nasty Ballin	Orange
2	Zomo	Black Sweet
3	Zomo	BubbleGum
4	Zomo	#My Creme Brulee
5	Nasty Salt	Bad Blood

Fonte: (Tabela elaborada pelo Autor, 2025).

Figura 16. Amostras de e-líquidos analisadas

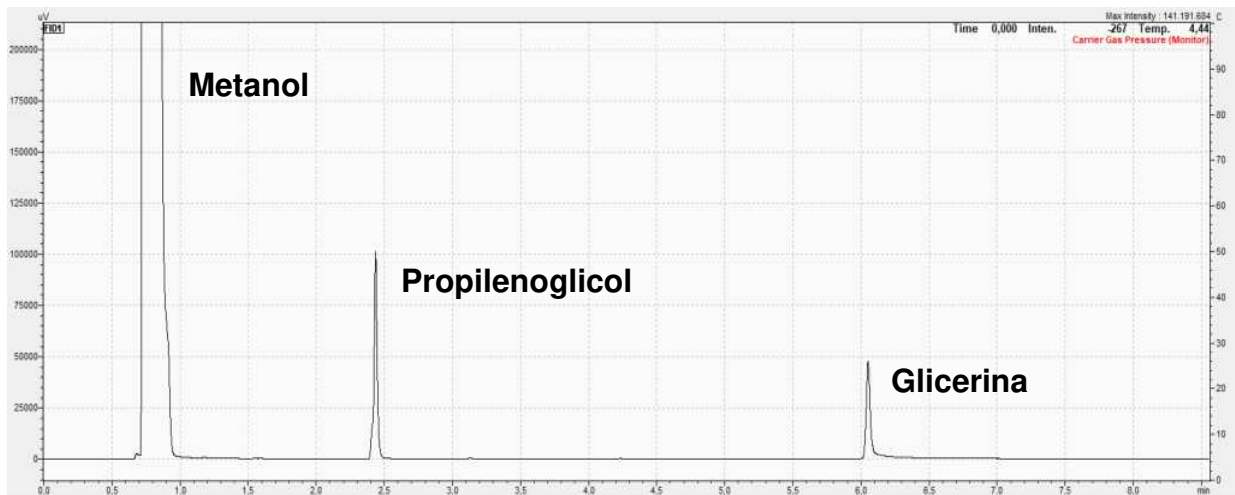


Fonte: (Figura elaborada pelo Autor, 2024).

5 RESULTADOS E DISCUSSÃO

Para o desenvolvimento e otimização do método cromatográfico para a quantificação de GV e PG, fez-se inicialmente uma busca na literatura, baseando-se, principalmente nas referências Coresta (2019), *Health Canada* (2023), Rainey *et al.* (2013) e Dai *et al.* (2017). Os cromatogramas de GV e PG em metanol apresentam propriedades similares, sendo caracterizados pela saída inicial do solvente (metanol), seguida, respectivamente, pelos picos de propilenoglicol e glicerina (Figura 17). Como não foi observada a inversão de saída dos picos decorrente da alteração do método cromatográfico, todos os cromatogramas apresentados no estudo irão exibir somente a região dos analitos.

Figura 17. Cromatograma de representativo de uma amostra contendo padrões de propilenoglicol e glicerina em metanol 5 mmol L⁻¹



Fonte: (Figura obtida pelo Autor, 2024).

Os cromatogramas de cada método cromatográfico (Figuras 18 a 23) foram avaliados, qualitativamente, com base na seletividade, sensibilidade, estabilidade da linha de linha base e, principalmente, no formato gaussiano dos picos dos analitos.

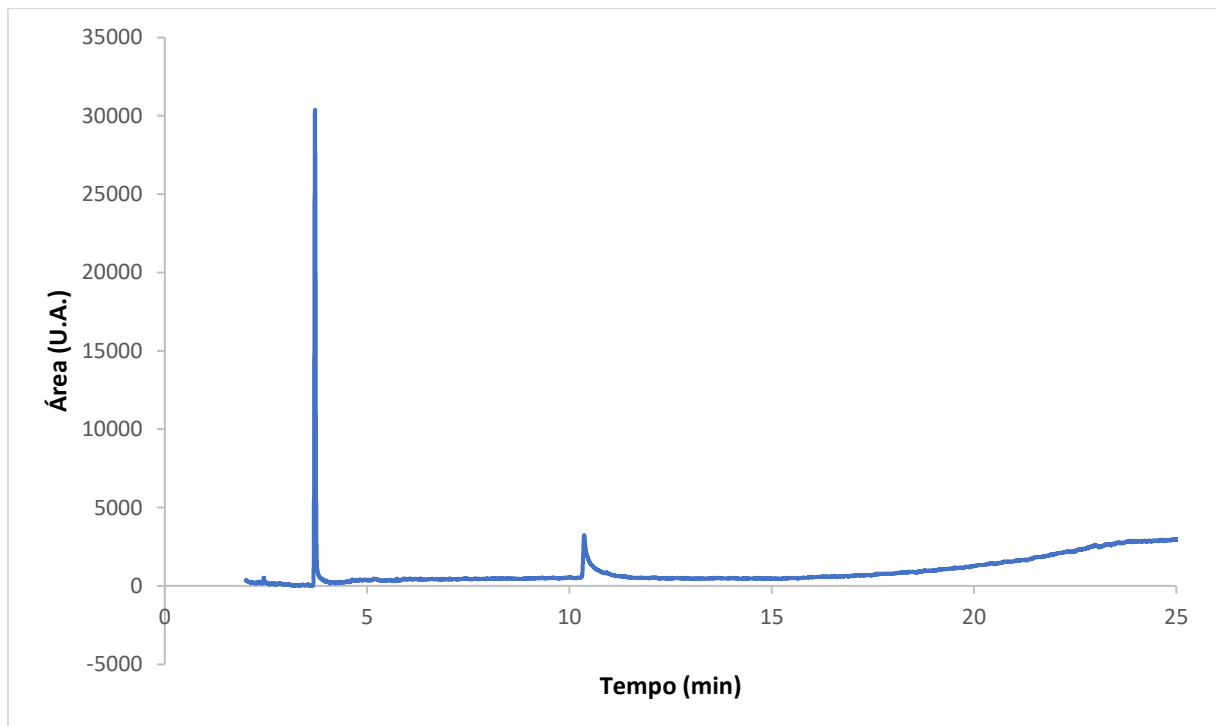
Pode-se observar no cromatograma (Figura 18) que o pico de glicerina apresentou um valor de área muito inferior, próximo à linha de base, indicando sensibilidade inadequada do método para a quantificação do analito. Além disso, a linha de base apresenta uma elevação acentuada ao final da corrida cromatográfica (em tempos de retenção superiores a 18 minutos). Neste contexto, a elevação sugere

a eluição de compostos de alta temperatura de ebulição/baixa volatilidade, sendo as possíveis fontes desses compostos:

- Produtos de degradação térmica da amostra, formados no injetor ou na coluna devido a temperaturas excessivas;
- Sangramento (“bleeding”) da fase estacionária da coluna cromatográfica, ou seja, decomposição térmica da fase estacionária, provocando a formação de fragmentos voláteis que são detectados.

Para corrigir esses problemas, a programação de temperatura do forno foi modificada. A nova programação (120,0 °C por 1 minuto, rampa de 40,0 °C min⁻¹, 140,0 °C por 3 minutos, rampa de 40,0 °C min⁻¹ até 190,0 °C, rampa de 5,00 °C min⁻¹ até isoterma final de 220,0 °C por 1 minuto) foi implementada com o objetivo de reduzir o tempo total de análise e, principalmente, diminuir a temperatura máxima atingida, minimizando a degradação térmica e o sangramento da coluna.

Figura 18. Cromatograma de uma amostra contendo padrões de glicerina e propilenoglicol 10 mmol L⁻¹ utilizando o método cromatográfico na configuração A para avaliação da resolução e sensibilidade

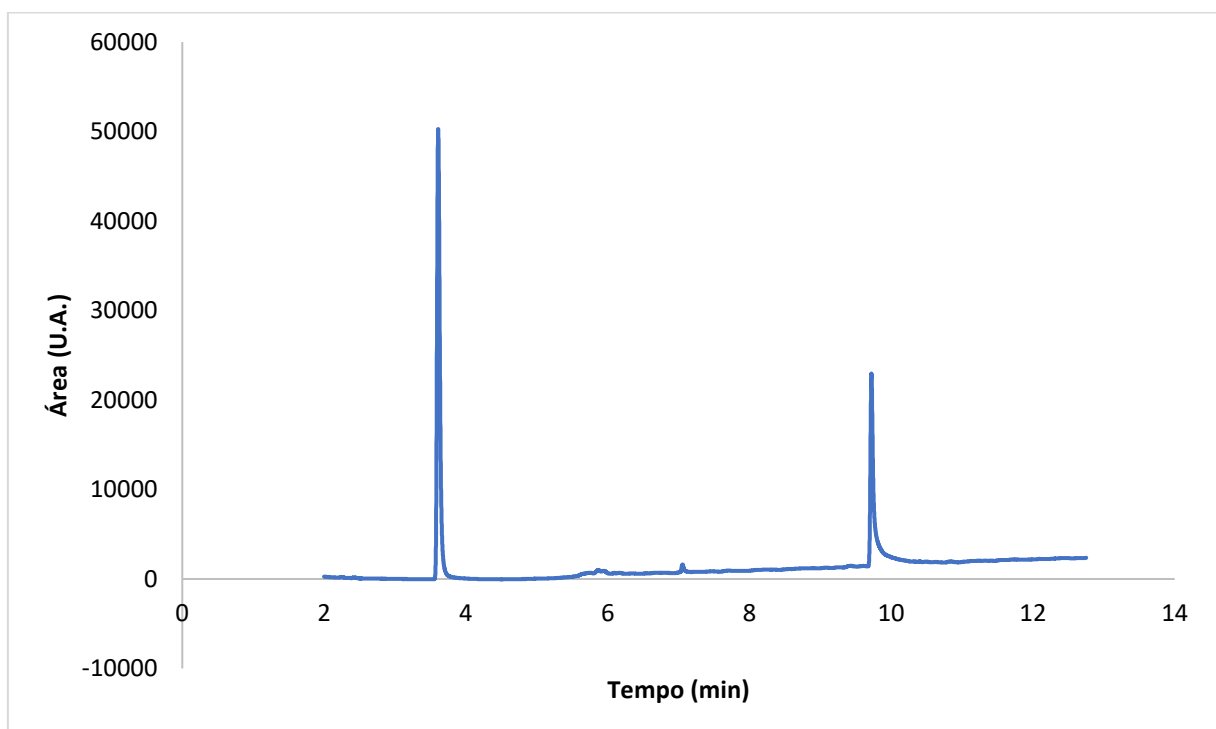


Fonte: (Figura obtida pelo Autor, 2024).

Na Figura 19, com a alteração da programação de temperatura do forno, a sensibilidade dos analitos aumentou significativamente e a linha base apresentou maior estabilidade sem elevações tão bruscas, quando comparado ao cromatograma obtido com o método cromatográfico na configuração A. Entretanto, o pico de glicerina apresentou um alargamento da base, característico do efeito de cauda (“*tailing*”), indicando interações indesejadas do analito com a fase estacionária ou com sítios ativos no sistema cromatográfico, o que pode afetar a quantificação do analito, levando a erros na integração da área do pico (sub ou superestimação). Para minimizar esse efeito, foram ajustados os seguintes parâmetros:

- Aumento da temperatura do injetor para garantir completa vaporização da amostra e evitar condensações no injetor;
- Redução do fluxo na coluna para aumentar o tempo de residência do analito na coluna cromatográfica;
- Elevação da temperatura do detector para 280,0 °C para otimizar a resposta do detector.

Figura 19. Cromatograma de uma amostra contendo padrões de glicerina e propilenoglicol 10 mmol L⁻¹ utilizando o método cromatográfico na configuração B para avaliação da resolução e sensibilidade

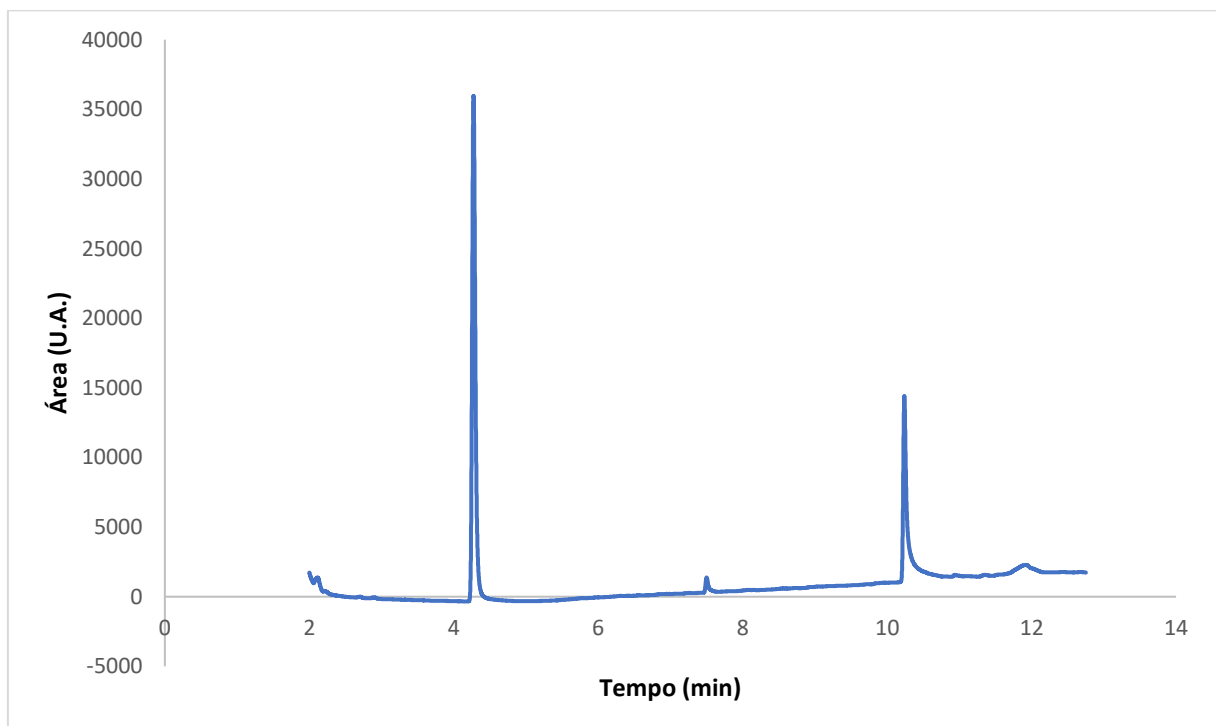


Fonte: (Figura obtida pelo Autor, 2024).

No método cromatográfico na configuração C (Figura 20), apesar dos ajustes, o efeito de cauda do pico da glicerina persistiu. Além disso, foram observados “picos fantasmas” (picos não relacionados aos analitos de interesse) no cromatograma em aproximadamente 7,5 e 12 minutos, possivelmente devido à contaminação do sistema (resíduos de amostras anteriores ou da própria amostra) ou à degradação térmica de algum componente da amostra ou do equipamento (septo do injetor, fase estacionária da coluna). Para isso, ajustou-se novamente os parâmetros cromatográficos:

- Diminuição da temperatura do injetor e do detector para evitar degradação térmica da amostra;
- Aumento do fluxo na coluna para diminuir o tempo de residência do analito na coluna, reduzindo as oportunidades de interação com a fase estacionária e acelerando a eluição de todos os componentes da amostra (minimizando o efeito de cauda);
- Aumento do tempo e temperatura final da programação de temperatura do forno para garantir formato mais gaussiano do pico de glicerina.

Figura 20. Cromatograma de uma amostra contendo padrões de glicerina e propilenoglicol 10 mmol L⁻¹ utilizando o método cromatográfico na configuração C para avaliação da resolução e sensibilidade

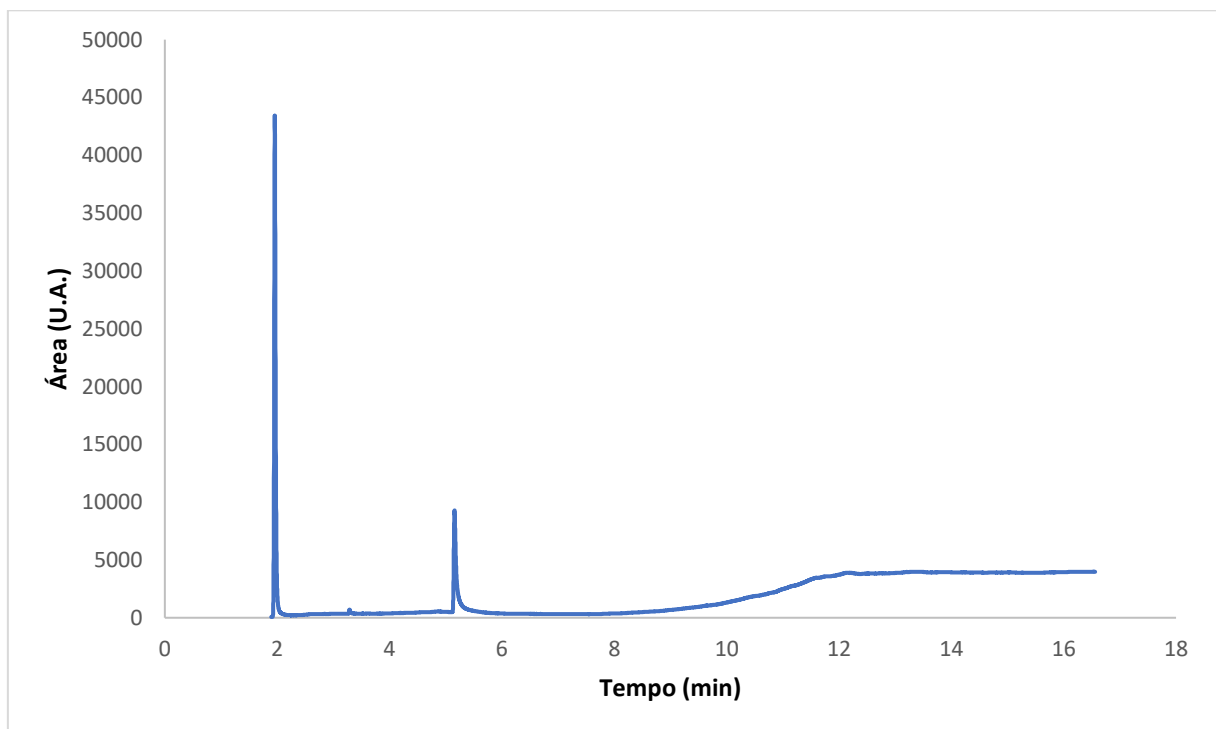


Fonte: (Figura obtida pelo Autor, 2024).

No método cromatográfico na configuração D (Figura 21), o pico de glicerina apresentou melhoria significativa em seu formato, com menor assimetria e aproximação a uma curva gaussiana ideal. Entretanto, a linha de base voltou a apresentar uma elevação acentuada ao final da corrida cromatográfica (em tempos de retenção superiores a 10 minutos) similar à observada no método A (Figura 18), sugerindo novamente a degradação térmica da amostra e componentes do equipamento. Para solucionar este problema, foram realizados os seguintes ajustes:

- Nova programação de temperatura do forno (isoterma inicial de 110,0 °C por 1 minuto, seguida de rampa de 20,0 °C min⁻¹ até 220,0 °C e, por fim, isoterma final de 220,0 °C por 5 minutos), com estas alterações reduziu-se consideravelmente o tempo de análise, passando-se de 25,75 para 11,50 minutos de corrida cromatográfica, o que se mostra uma grande vantagem na performance de análises de rotina;
- Aumento dos fluxos de gases (hélio, hidrogênio e ar sintético) para otimizar a sensibilidade e a estabilidade do sinal do detector.

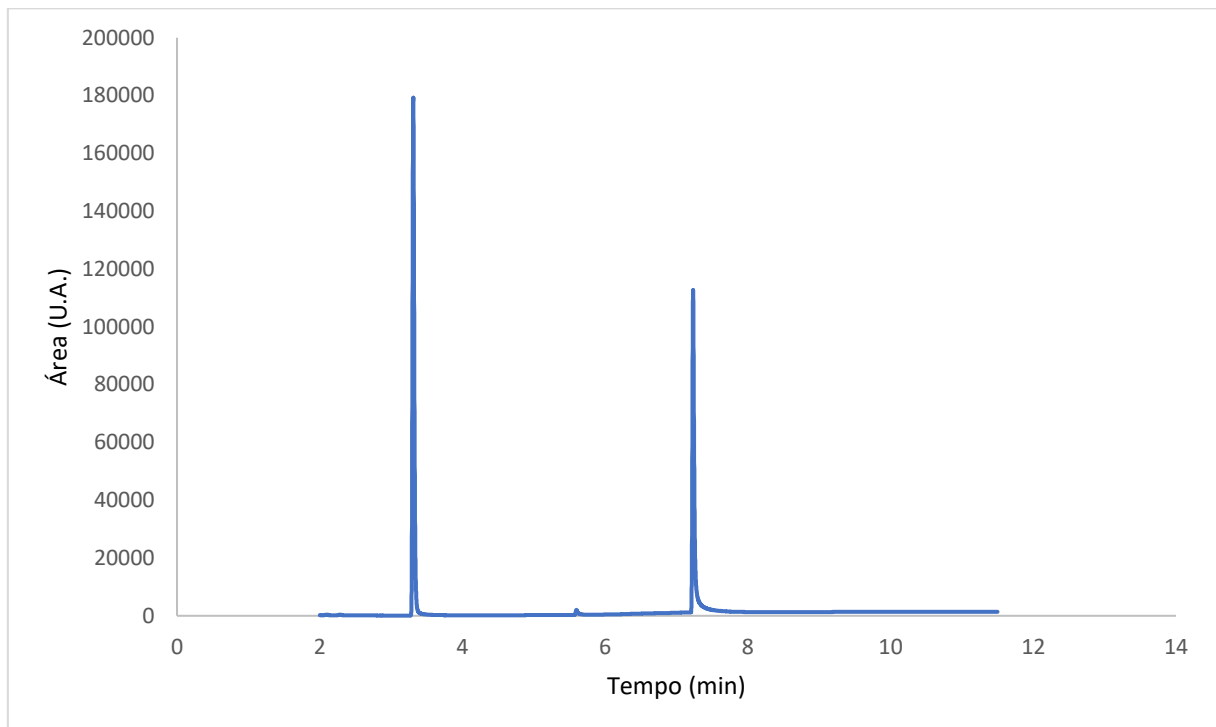
Figura 21. Cromatograma de uma amostra contendo padrões de glicerina e propilenoglicol 10 mmol L⁻¹ utilizando o método cromatográfico na configuração D para avaliação da resolução e sensibilidade



Fonte: (Figura obtida pelo Autor, 2024).

No método E (Figura 22), o cromatograma resultante apresentou picos bem definidos para PG e GV, com resolução e sensibilidade consideradas ótimas. A linha de base mostrou-se estável, indicando a efetividade dos ajustes realizados nas etapas anteriores. Como etapa final de melhoria, a programação de temperatura do forno foi ligeiramente ajustada (isoterma inicial de 120,0 °C por 2 minutos, seguida de rampa de 45,0 °C min⁻¹ até 190,0 °C e, por fim, isoterma final de 190,0 °C por 5 minutos). Esta alteração permitiu reduzir o tempo total de corrida cromatográfica de 11,50 minutos para 8,50 minutos, representando uma economia de tempo de 3 minutos por análise, mantendo a resolução, a sensibilidade e a qualidade dos picos dos analitos.

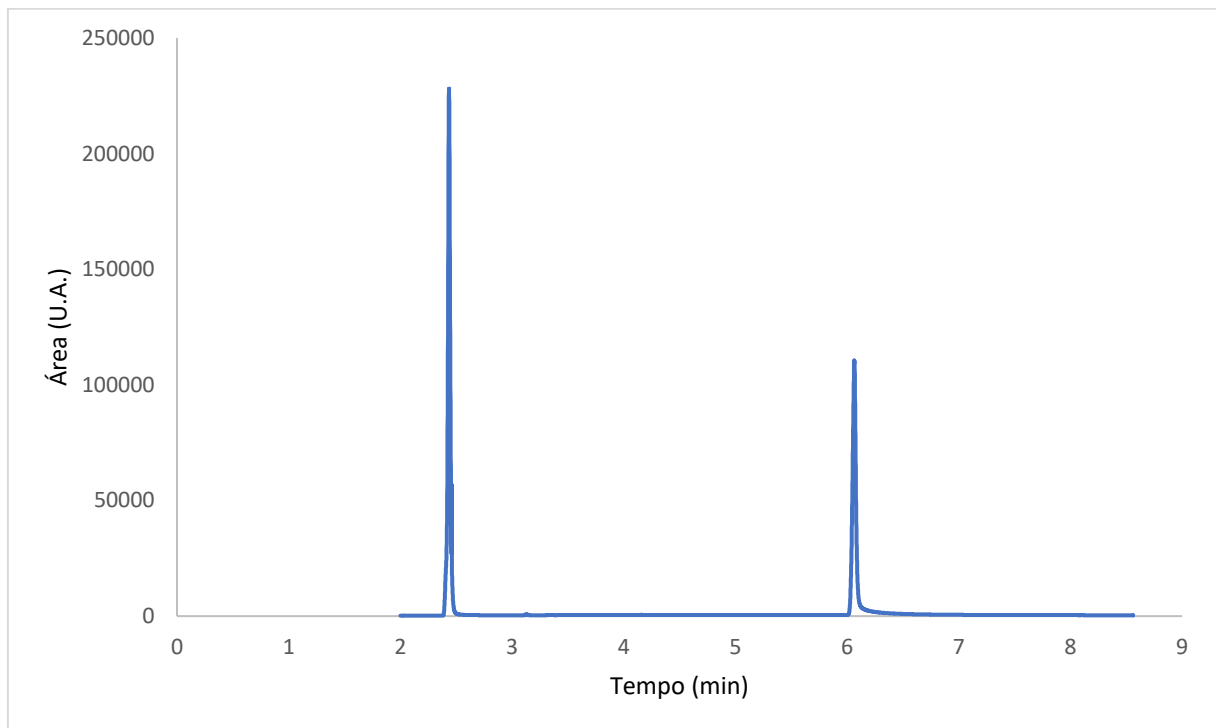
Figura 22. Cromatograma de uma amostra contendo padrões de glicerina e propilenoglicol 10 mmol L⁻¹ utilizando o método cromatográfico na configuração E para avaliação da resolução e sensibilidade



Fonte: (Figura obtida pelo Autor, 2024).

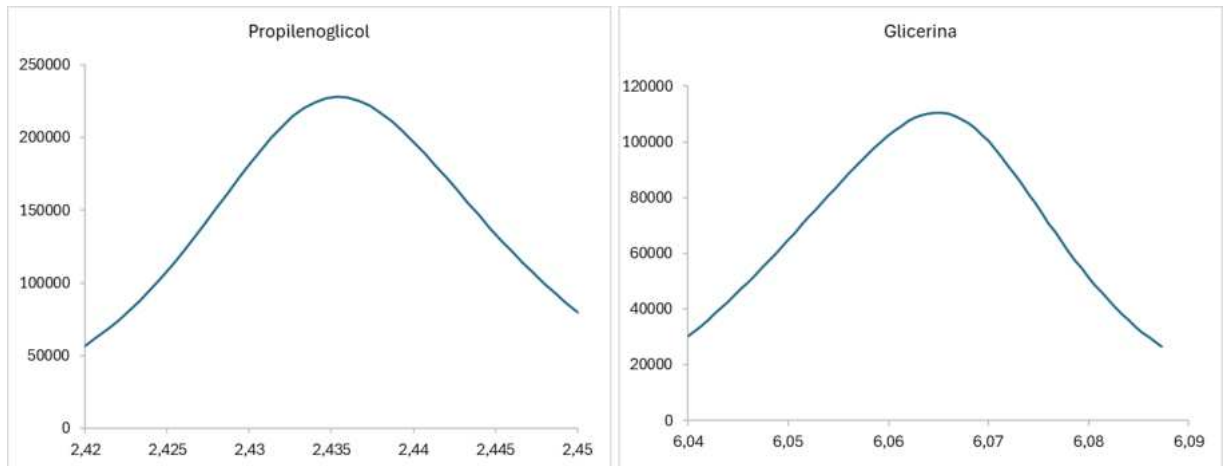
Após a desenvolvimento do método, constata-se que a configuração F apresentou melhor performance e adequação à finalidade da análise. Conforme apresentado na Figura 23, o método F apresentou ótima resolução (picos bem separados) e sensibilidade (áreas de pico adequadas) e formato gaussiano entre os picos de PG e GV (Figura 24). Além disto, observa-se a ausência de picos interferentes (“picos fantasmas”) encontrados no método C (Figura 20), minimização de efeitos de cauda evidenciados nos cromatogramas dos métodos B e C (Figuras 19 e 20) e linha de base estável ao contrário dos métodos A e D (Figuras 18 e 21). Sendo assim, este foi o método aplicado em todas as análises posteriores do presente estudo.

Figura 23. Cromatograma de uma amostra contendo padrões de glicerina e propilenoglicol 10 mmol L⁻¹ utilizando o método cromatográfico na configuração F para avaliação da resolução e seletividade



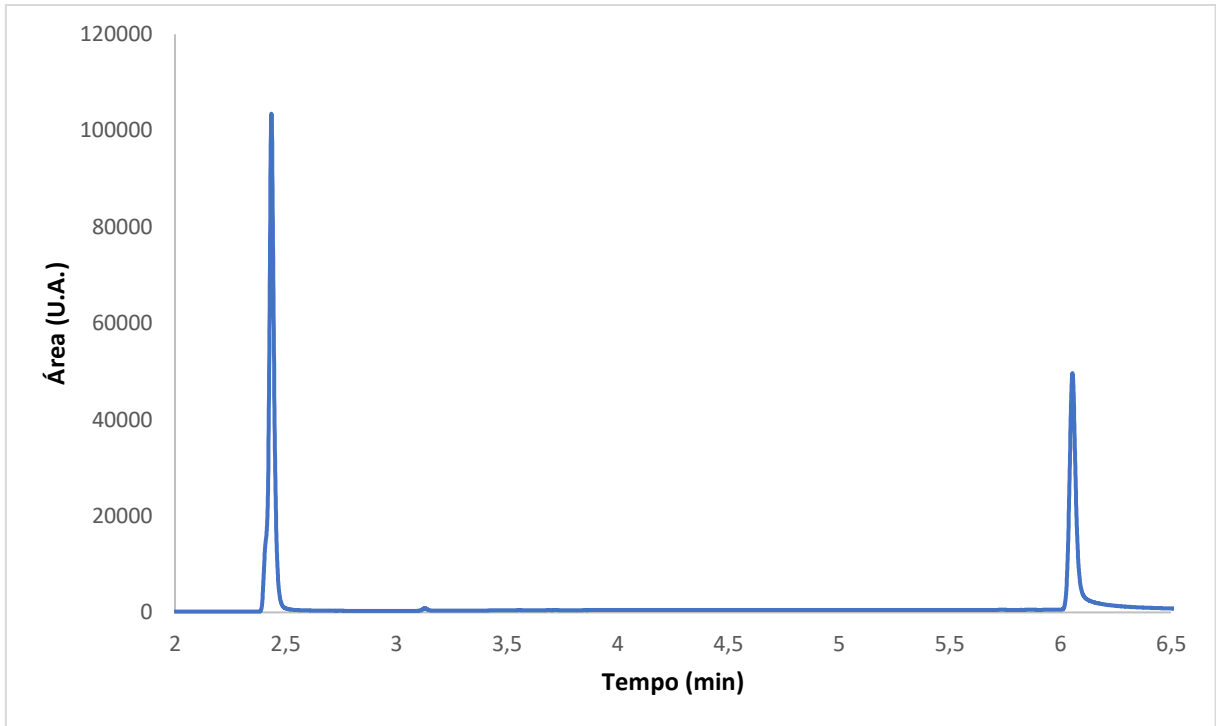
Fonte: (Figura obtida pelo Autor, 2024).

Figura 24. Formato dos picos de propilenoglicol e glicerina utilizando o método cromatográfico na configuração F

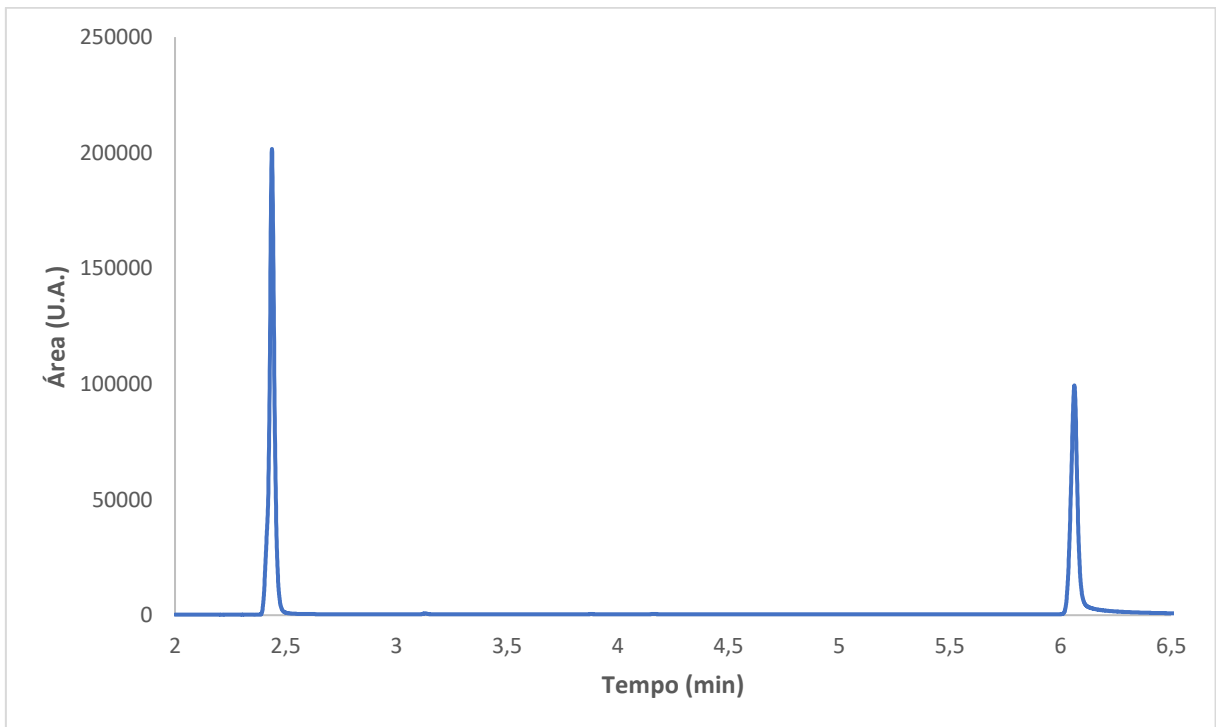


Fonte: (Figura elaborada pelo Autor, 2024).

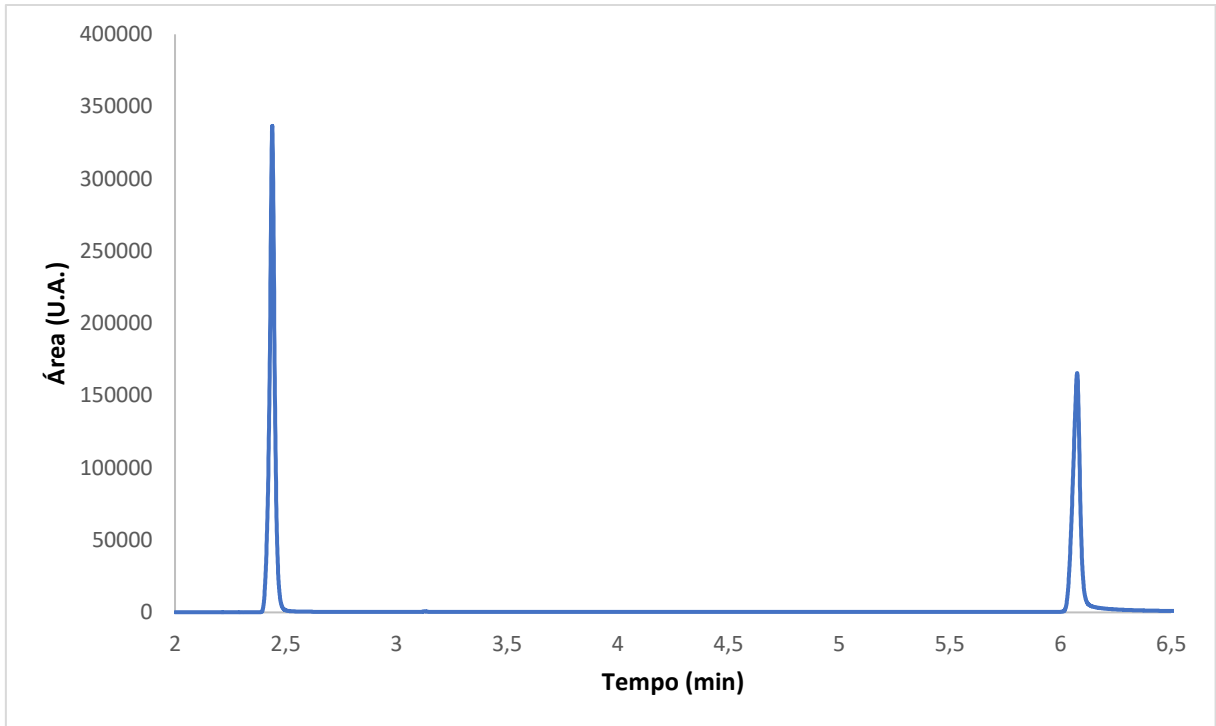
Dessa forma, foi realizada a análise de cada nível de concentração em triplicatas reais, a partir da injeção manual das amostras no injetor do cromatógrafo. A definição de, no mínimo, cinco níveis de concentração com três replicatas foi baseada em diretrizes previamente estabelecidas pela ICH e ANVISA (ICH, 1995; ANVISA, 2003). Os cromatogramas (Figuras 25 a 32) foram acessados no *software LabSolutions CS* (Shimadzu, JPN), sendo possível a visualização dos picos de propilenoglicol e glicerina nos tempos de retenção (t_R) de, respectivamente, 2,4 min e 6,0 min, evidenciando-se a rapidez do método analítico proposto.

Figura 25. Cromatograma da amostra padrão de glicerina e propilenoglicol 5 mmol L⁻¹

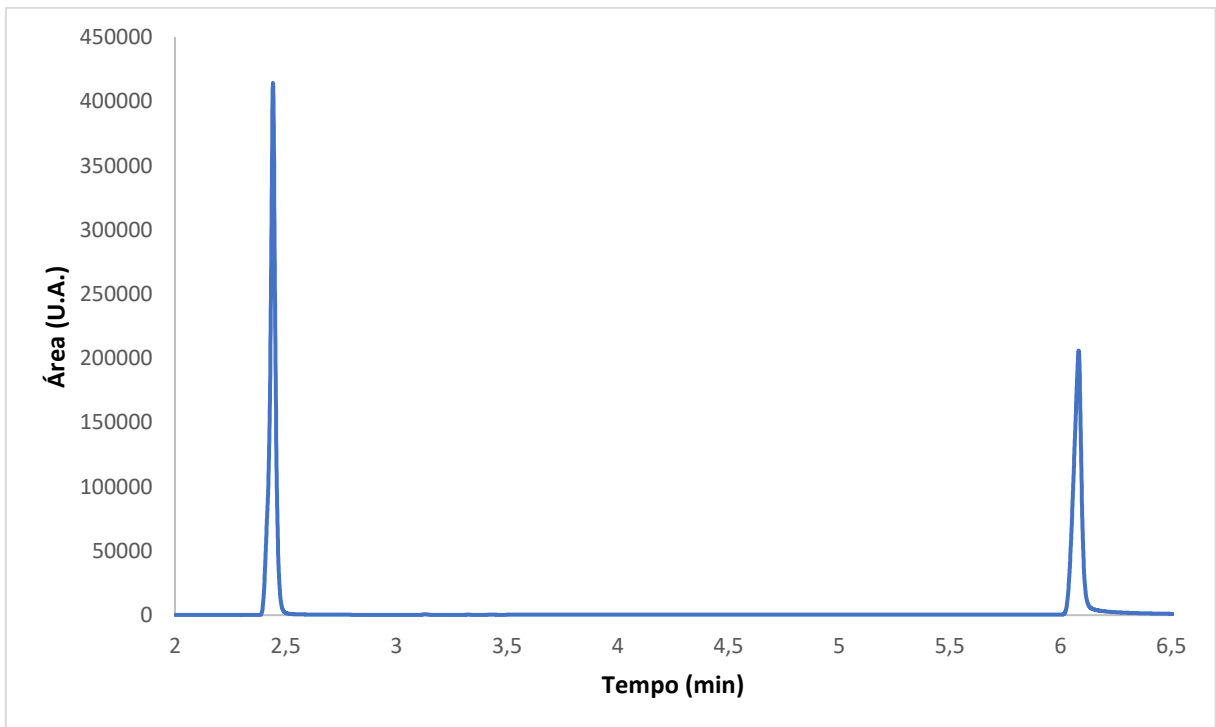
Fonte: (Figura elaborada pelo Autor, 2024).

Figura 26. Cromatograma da amostra padrão de glicerina e propilenoglicol 10 mmol L⁻¹

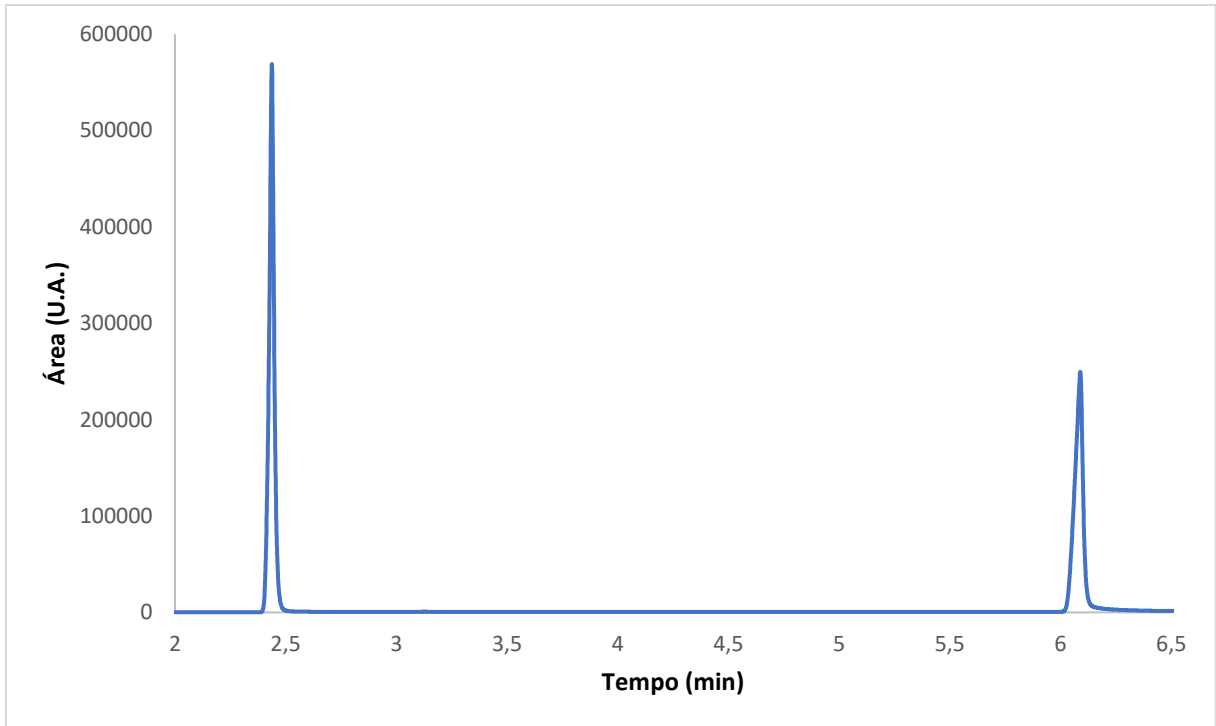
Fonte: (Figura elaborada pelo Autor, 2024).

Figura 27. Cromatograma da amostra padrão de glicerina e propilenoglicol 15 mmol L⁻¹

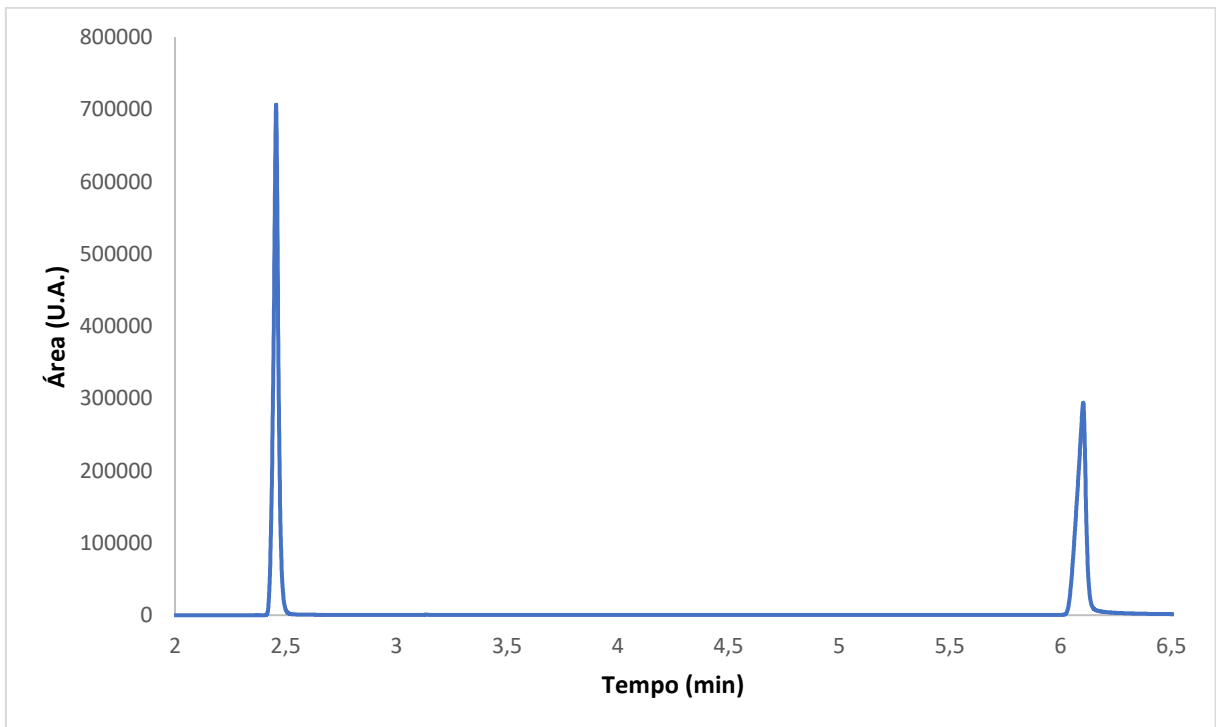
Fonte: (Figura elaborada pelo Autor, 2024).

Figura 28. Cromatograma da amostra padrão de glicerina e propilenoglicol 20 mmol L⁻¹

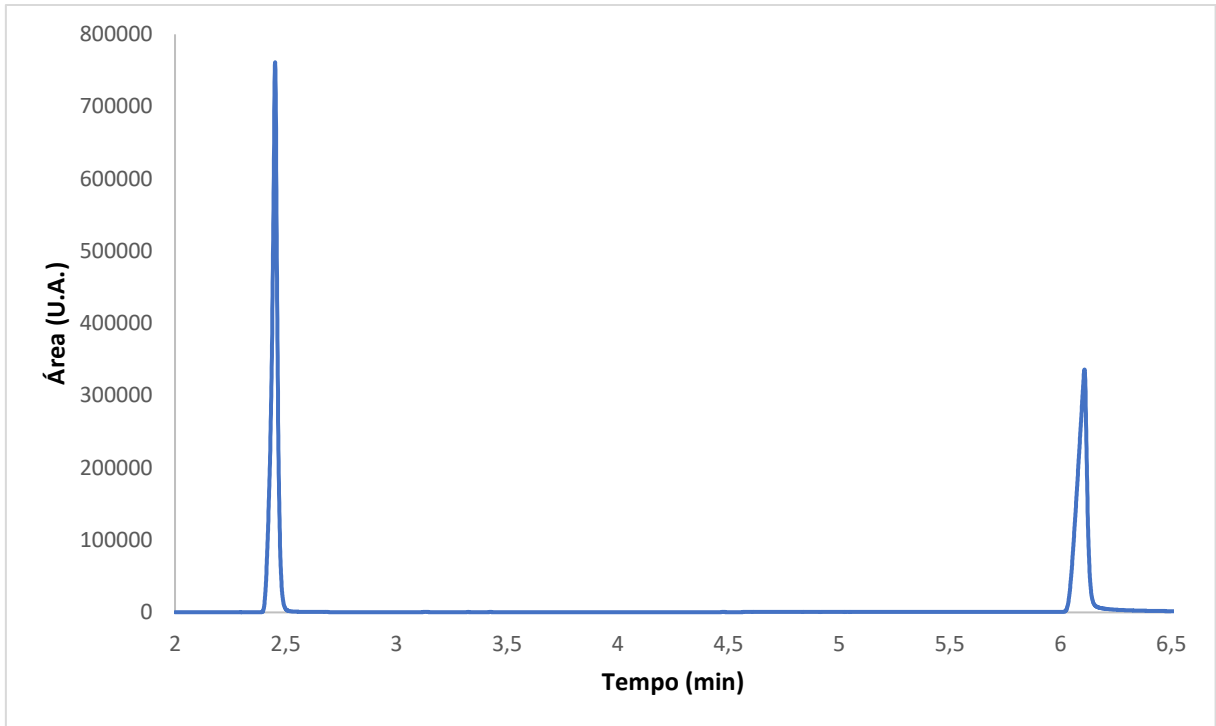
Fonte: (Figura elaborada pelo Autor, 2024).

Figura 29. Cromatograma da amostra padrão de glicerina e propilenoglicol 25 mmol L⁻¹

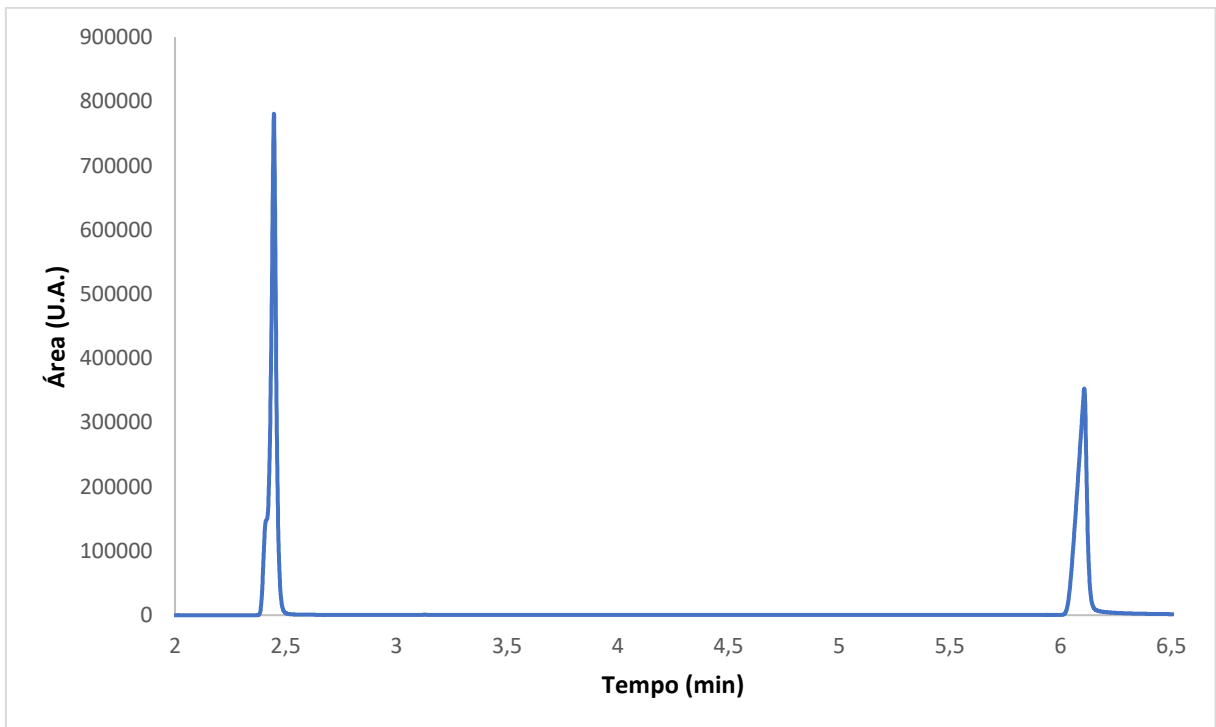
Fonte: (Figura elaborada pelo Autor, 2024).

Figura 30. Cromatograma da amostra padrão de glicerina e propilenoglicol 30 mmol L⁻¹

Fonte: (Figura elaborada pelo Autor, 2024).

Figura 31. Cromatograma da amostra padrão de glicerina e propilenoglicol 35 mmol L⁻¹

Fonte: (Figura elaborada pelo Autor, 2024).

Figura 32. Cromatograma da amostra padrão de glicerina e propilenoglicol 40 mmol L⁻¹

Fonte: (Figura elaborada pelo Autor, 2024).

Os picos de PG e GV foram integrados manualmente, obtendo-se valores referentes às áreas dos picos (Tabelas 10 e 11), e foram calculados parâmetros estatísticos como desvio padrão (Equação 1) e coeficiente de variação (Equação 2), também conhecido como desvio padrão relativo (DPR). O desvio padrão e o coeficiente de variação são medidas essenciais para avaliação da dispersão das medidas realizadas, nesse contexto, variações inferiores à 10% indicam precisão satisfatória por parte do método. (COELHO *et al.* 2020; GONZÁLEZ *et al.*, 2014; KRUIVE *et al.*, 2015).

Equação 1. Fórmula do desvio padrão

$$DP = \sqrt{\frac{\sum(x_i - \bar{x})^2}{n}}$$

Em que:

x_i = valor individual;

\bar{x} = média dos valores;

n = número de valores.

Equação 2. Fórmula do coeficiente de variação

$$CV = \frac{s}{\bar{x}} \times 100$$

Em que:

s = desvio padrão;

\bar{x} = média dos valores.

Tabela 10. Áreas dos picos e desvios obtidos para propilenoglicol em cada nível de concentração

Concentração (mmol L ⁻¹)	Áreas* (U.A.)	Média das Áreas (U.A.)	Desvio Padrão (U.A.)	Coefficiente de Variação (%)
5,00	168.908	163.671	5.893,42	3,60
	157.289			
	164.815			
10,0	325.817	334.430	18.409,7	5,50
	321.905			
	355.567			
15,0	550.481	533.213	16.982,1	3,18
	516.532			
	532.625			
20,0	698.592	709.290	12.777,0	1,80
	723.438			
	705.842			
25,0	920.745	920.365	8.348,49	0,91
	911.833			
	928.517			
30,0	1.137.800	1.121.075	21.391,89	1,91
	1.128.454			
	1.096.970			
35,0	1.357.884	1.353.473	24.781,69	1,83
	1.375.753			
	1.326.782			
40,0	1.518.346	1.492.986	27.479,62	1,84
	1.463.790			
	1.496.823			

Fonte: (Tabela elaborada pelo Autor, 2024).

*Os valores são referentes a triplicatas verdadeiras realizadas para cada nível de concentração da curva.

Tabela 11. Áreas dos picos e desvios obtidos para glicerina em cada nível de concentração

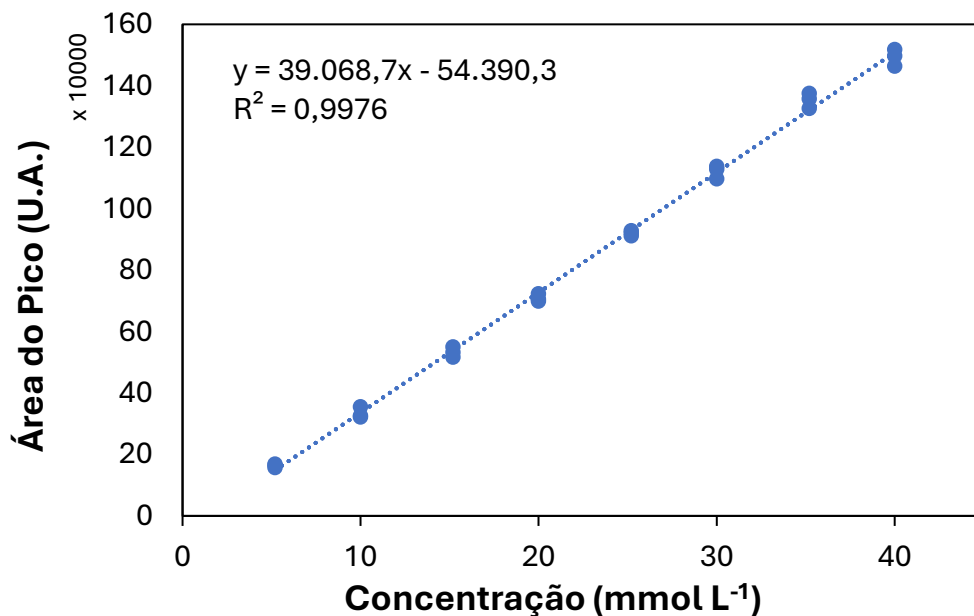
Concentração (mmol L ⁻¹)	Áreas* (U.A.)	Média das Áreas (U.A.)	Desvio Padrão (U.A.)	Coefficiente de Varição (%)
5,00	119.458	116.180	3.327,55	2,86
	112.805			
	116.276			
10,0	238.194	245.914	16.756,2	6,81
	234.410			
	265.139			
15,0	421.852	406.735	18.092,2	4,44
	386.689			
	411.664			
20,0	542.224	555.986	15.470,0	2,78
	572.730			
	553.005			
25,0	701.738	704.972	17.228,2	2,44
	689.590			
	723.588			
30,0	906.192	878.751	24.011,6	2,73
	861.594			
	868.468			
35,0	1.083.030	1.068.672	19.279,85	1,80
	1.076.228			
	1.046.759			
40,0	1.202.726	1.184.321	21.543,56	1,82
	1.160.625			
	1.189.613			

Fonte: (Tabela elaborada pelo Autor, 2024).

*Os valores são referentes a triplicatas verdadeiras realizadas para cada nível de concentração da curva.

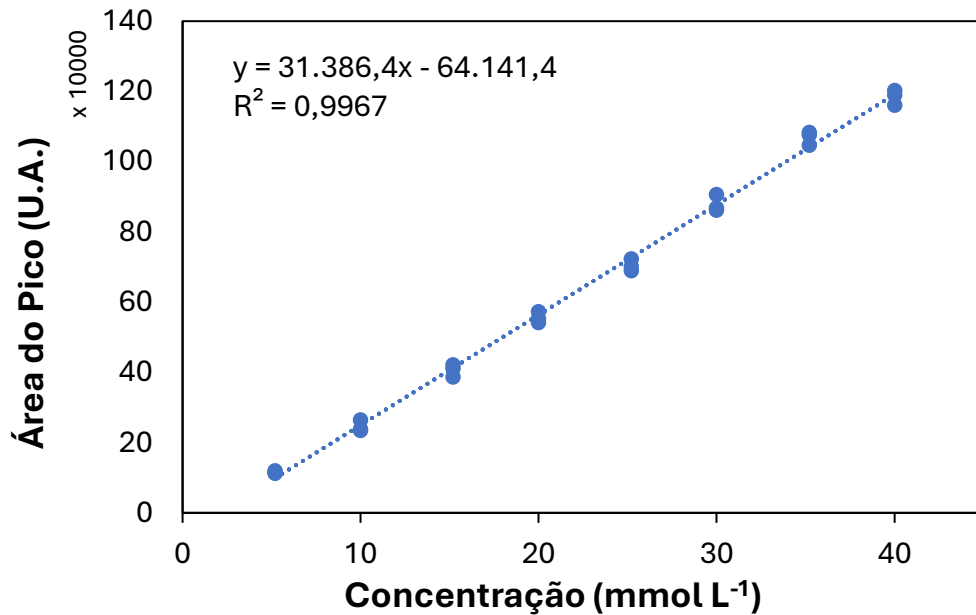
Com base nos resultados apresentados nas Tabelas 10 e 11, foi possível a determinação das curvas analíticas (Figuras 33 e 34) utilizando o *software* Excel (Microsoft, EUA). Para a curva do propilenoglicol obteve-se um coeficiente de determinação (R^2) de 0,9976 e uma equação da reta de $y = 39.068,7x - 54.390,3$. Já para a glicerina obteve-se um coeficiente de determinação (R^2) de 0,9967 e uma equação da reta de $y = 31.396,4x - 64.141,4$. Tendo em vista que os coeficientes de determinação (R^2) de ambas as curvas são superiores a 0,99, assume-se que a curva analítica apresenta comportamento linear, viabilizando a quantificação dos analitos na matriz proposta (ANVISA, 2003; INMETRO; 2003).

Figura 33. Curva de calibração para propilenoglicol



Fonte: (Figura elaborada pelo Autor, 2024).

Figura 34. Curva de calibração para glicerina



Fonte: (Figura elaborada pelo Autor, 2024).

Além dos coeficientes de determinação, a curva analítica foi avaliada com base em outros parâmetros estatísticos. Dentre eles, destaca-se a avaliação de resíduos (Equação 3), que, basicamente, consiste na diferença entre o resultado real e o previsto pela curva analítica para cada nível de concentração. As Figuras 35 e 36 representam o gráfico de resíduos para, respectivamente, as curvas de PG e GV.

Equação 3. Fórmula da avaliação de resíduos

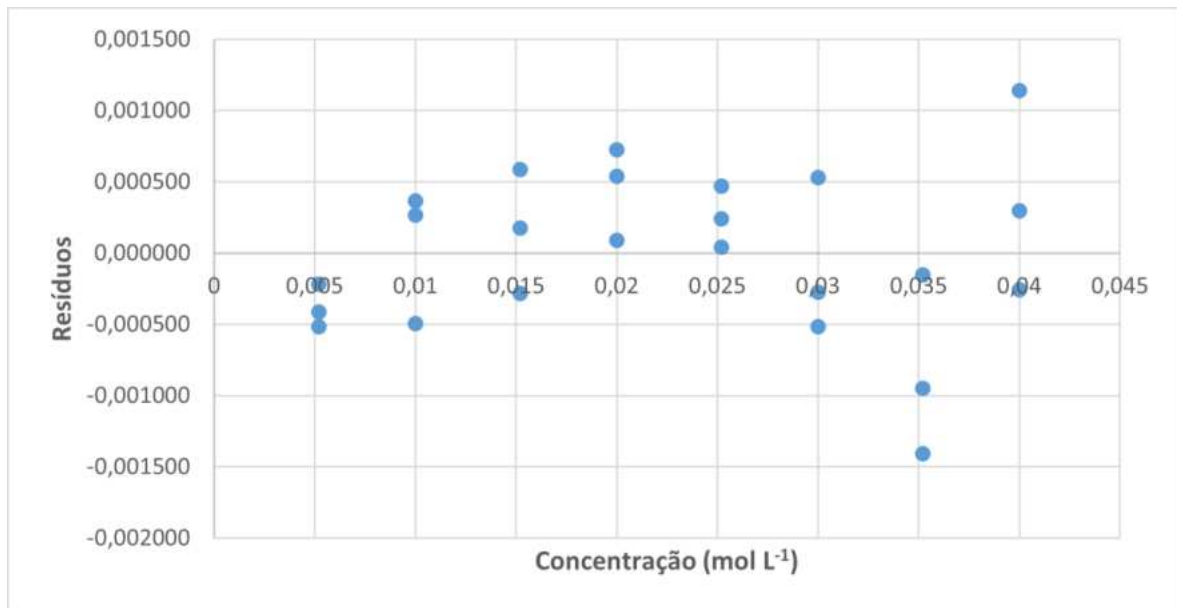
$$R = [\textit{solução}] - [\textit{estimada}]$$

Em que:

[solução] = concentração real da solução;

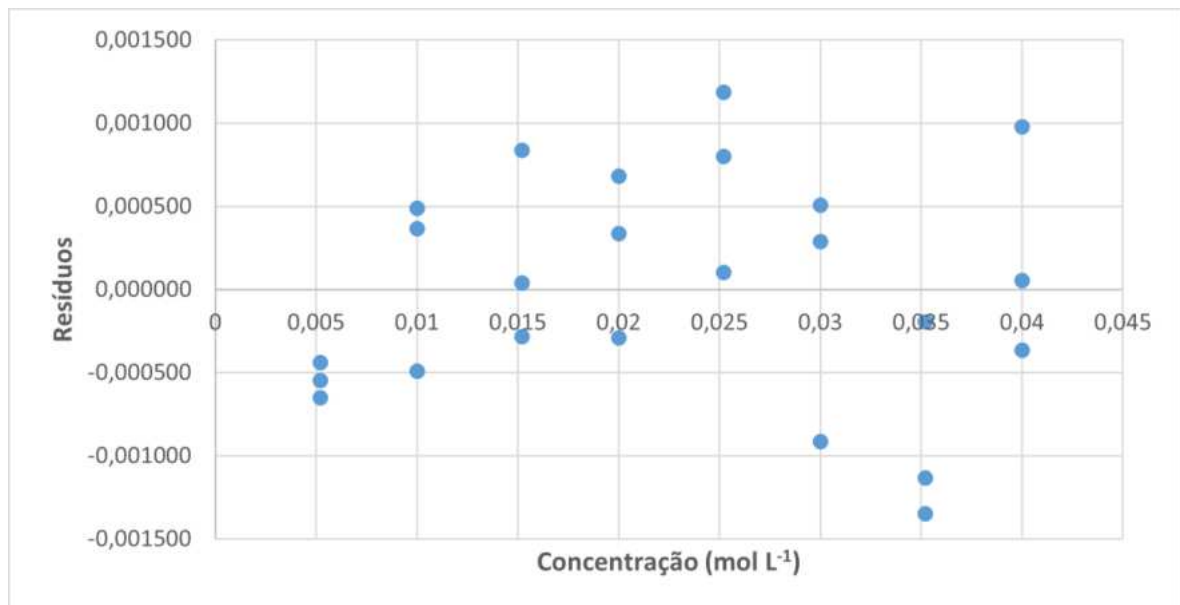
[estimada] = concentração estimada pela curva analítica.

Figura 35. Gráfico de resíduos para propilenoglicol



Fonte: (Figura elaborada pelo Autor, 2024).

Figura 36. Gráfico de resíduos para glicerina



Fonte: (Figura elaborada pelo Autor, 2024).

Visualmente, os resíduos de ambas as curvas não apresentam nenhum padrão específico, ou seja, estão distribuídos aleatoriamente em torno de zero, sugerindo um comportamento homoscedástico. Para confirmar o comportamento homo ou heterocedástico da curva, foi aplicado o Teste de Cochran (Equação 4) e, por possuir valores (C_{calc}) menores do que o tabelado (C_{tab}) para um nível de significância de 95% (Tabela 14), confirmou-se a homoscedasticidade, indicando que a variação

dos resultados é aleatória em todo o intervalo de concentração e reiterando a adequação ao modelo linear.

Equação 4. Fórmula para aplicação do teste de Cochran

$$C = \frac{s_{máx}^2}{\sum s_i^2}$$

Em que:

$s_{máx}^2$ = maior variância;

$\sum s_i^2$ = somatório das variâncias dos níveis de concentração.

Além disso, foi definido o percentual de recuperação para cada uma das replicatas, que é definida como a razão percentual entre a concentração obtida experimentalmente e a concentração real (Equação 5), sendo uma medida extremamente relevante para determinação da exatidão do método. Os valores percentuais de recuperação calculados para cada replicata estão expressos nas Tabelas 12 e 13 e a média percentual na Tabela 14, atingindo, respectivamente para propilenoglicol e glicerina, 100,5% e 100,8%. Dessa forma, como os valores estão contidos na faixa do critério de aceitação (98-102%), pode-se considerar o método proposto como específico e exato (HUDSON *et al.*, 2011; BRITO *et al.*, 2001).

Equação 5. Fórmula do percentual de recuperação

$$C = \frac{[\text{estimada}]}{[\text{solução}]} \times 100$$

Em que:

[estimada] = concentração estimada pela curva analítica;

[solução] = concentração real da solução.

Tabela 12. Percentual de recuperação calculado para propilenoglicol em cada nível de concentração

Concentração (mmol L ⁻¹)	Recuperação* (%)
5,00	109,9
	104,2
	107,9
10,0	97,31
	96,32
	104,9
15,0	101,8
	96,14
	98,85
20,0	96,36
	99,55
	97,29
25,0	99,04
	98,14
	99,83
30,0	101,7
	100,9
	98,23
35,0	102,7
	104,0
	100,4
40,0	100,6
	97,14
	99,26

Fonte: (Tabela elaborada pelo Autor, 2024).

*Os valores são referentes a triplicatas verdadeiras realizadas para cada nível de concentração da curva.

Tabela 13. Percentual de recuperação calculado para glicerina em cada nível de concentração

Concentração (mmol L ⁻¹)	Recuperação* (%)
5,00	112,5
	108,4
	110,5
10,0	96,32
	95,12
	104,9
15,0	101,9
	94,50
	99,73
20,0	96,60
	101,4
	98,31
25,0	96,83
	95,29
	99,59
30,0	103,0
	98,31
	99,04
35,0	103,8
	103,2
	100,5
40,0	100,9
	97,55
	99,85

Fonte: (Tabela elaborada pelo Autor, 2024).

*Os valores são referentes a triplicatas verdadeiras realizadas para cada nível de concentração da curva.

Por fim, calculou-se os limites de detecção e de quantificação para determinar as menores concentrações dos analitos capazes de serem detectadas e quantificadas com precisão dentro da faixa de calibração definida. Os limites de detecção (Equação 6) e quantificação (Equação 7) foram calculados com base nos parâmetros da curva de calibração, sendo dados pela razão entre o desvio padrão do coeficiente linear das equações das retas e a inclinação das curvas (RIBANI *et al.*, 2004). Os valores de LD e LQ (Tabela 14) obtidos indicam que o método apresenta sensibilidade adequada para a quantificação de PG e GV na faixa de concentração estipulada pela curva analítica.

Equação 6. Fórmula do limite de detecção (LD)

$$LD = 3,3 \times \frac{\sigma_b}{a}$$

Em que:

σ_b = desvio padrão do coeficiente linear da curva de calibração;

a = coeficiente angular da curva de calibração.

Equação 7. Fórmula do limite de quantificação (LQ)

$$LQ = 10 \times \frac{\sigma_b}{a}$$

Em que:

σ_b = desvio padrão do coeficiente linear da curva de calibração;

a = coeficiente angular da curva de calibração.

Tabela 14. Parâmetros de desempenho do método proposto

Analito	R²	\overline{cv} (%)	C_{cal}	C_{tab}	R (%)	LD (mmol L⁻¹)	LQ (mmol L⁻¹)
Propilenoglicol	0,9976	2,57	0,225	0,516	100,8	0,9	2,6
Glicerina	0,9967	3,26	0,277	0,516	100,5	1,0	3,1

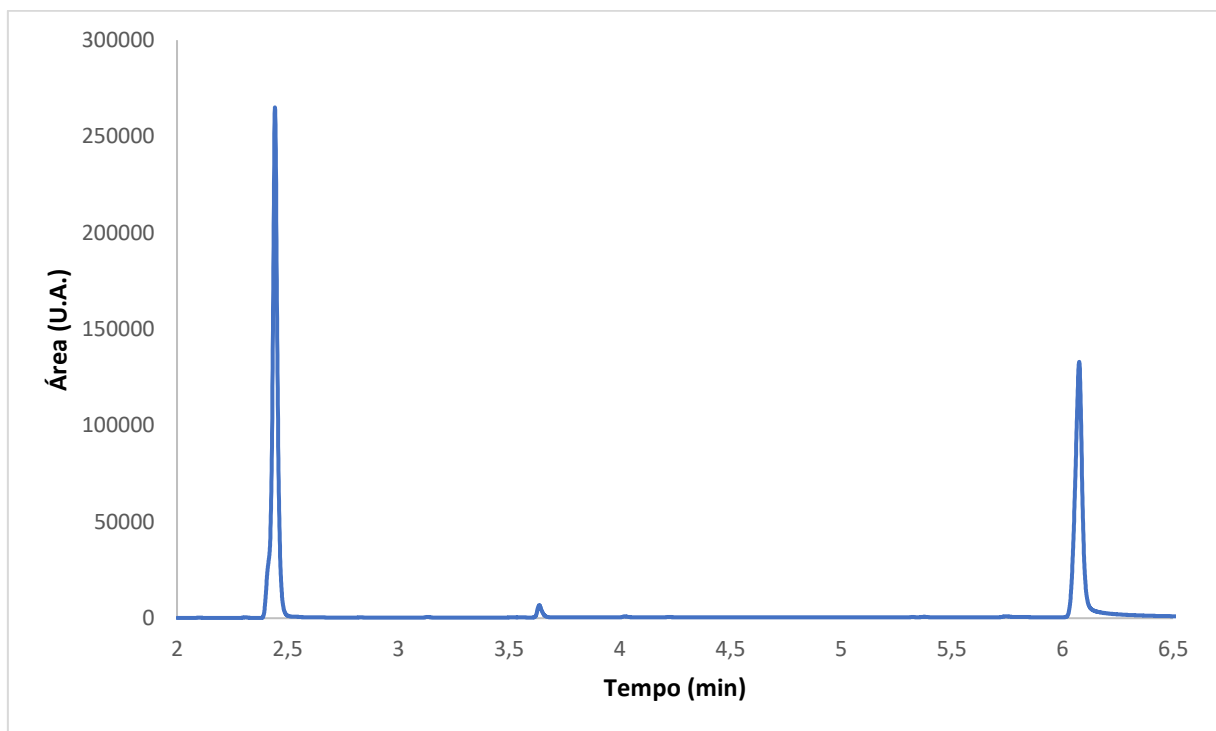
Fonte: (Tabela elaborada pelo Autor, 2024).

Os parâmetros estatísticos aplicados reiteram a adequação do método ao objetivo final do estudo, tornando viável a quantificação de PG e GV em amostras de e-líquidos. A diluição necessária para as amostras foi definida experimentalmente. Foram realizados testes com diferentes fatores de diluição (100x, 500x e 1000x) em amostras de e-líquidos. A diluição de 500 vezes demonstrou-se ideal para que as

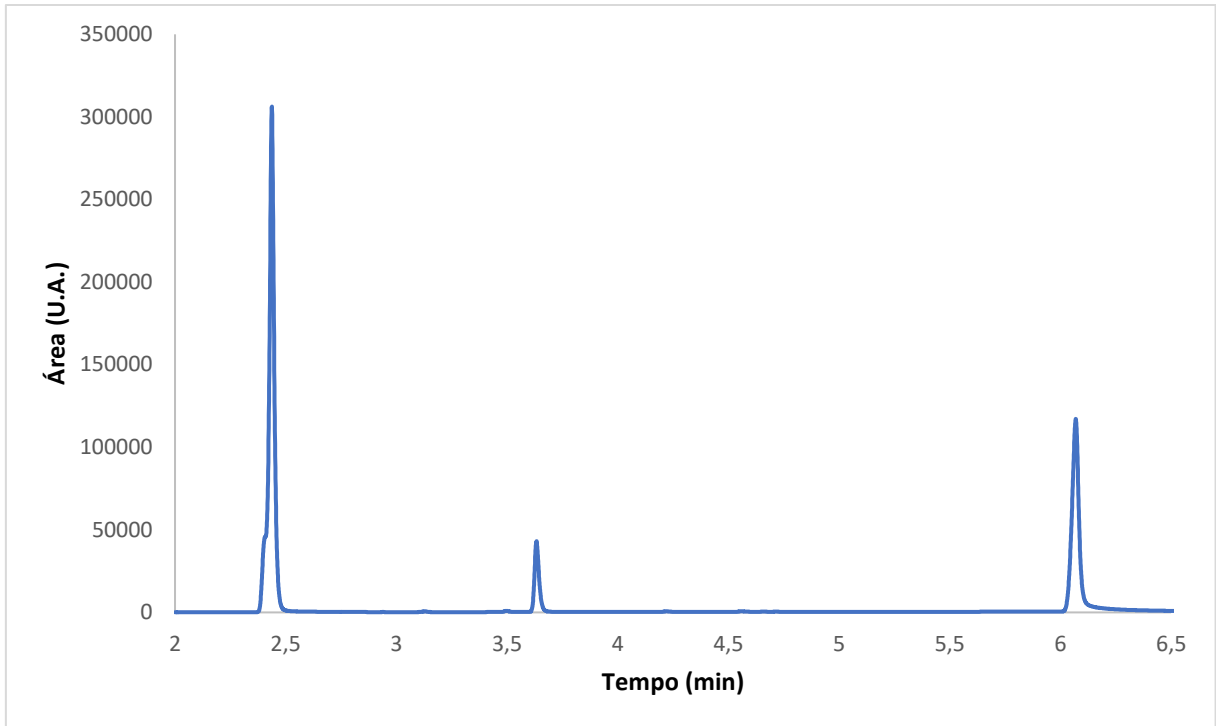
concentrações dos analitos apresentassem valores próximos a região central da faixa de concentrações das curvas de calibração (5 a 40 mmol L⁻¹), onde a linearidade e a precisão são consideradas maiores.

Dessa forma, cinco amostras de e-líquidos de diferentes marcas e/ou sabores, oriundas de apreensões da ANVISA, foram diluídas em uma proporção de 1:500 e analisadas, em triplicata, por cromatografia gasosa, seguindo o mesmo método (F) usado para o preparo das curvas. Os cromatogramas de cada produto estão disponíveis nas Figuras 37 a 41. É possível observar nos cromatogramas a presença de outros picos referentes à componentes desconhecidos presentes nos e-líquidos, entretanto nenhum deles foi constatado na região dos analitos, o que mostra que, apesar de a amostra ser mais complexa do que as soluções padrão, a resolução do método é mantida, tornando possível a quantificação dos analitos.

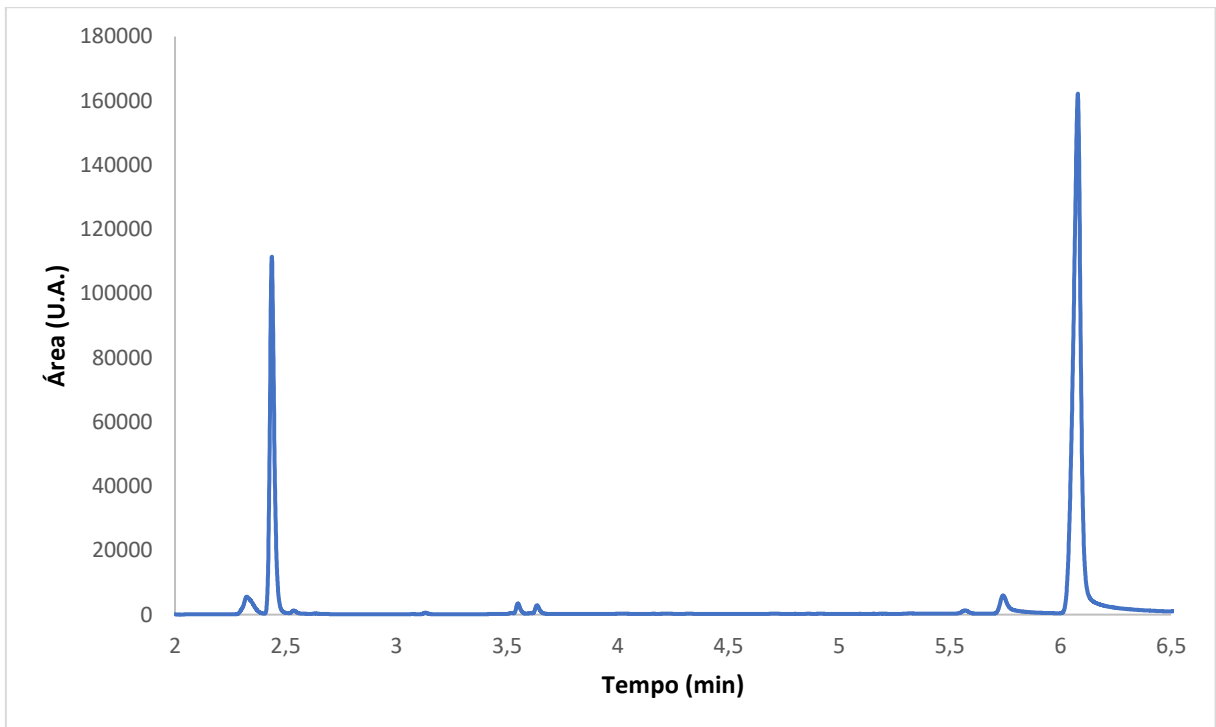
Figura 37. Cromatograma de e-líquido da marca NastySalt sabor Bad Blood



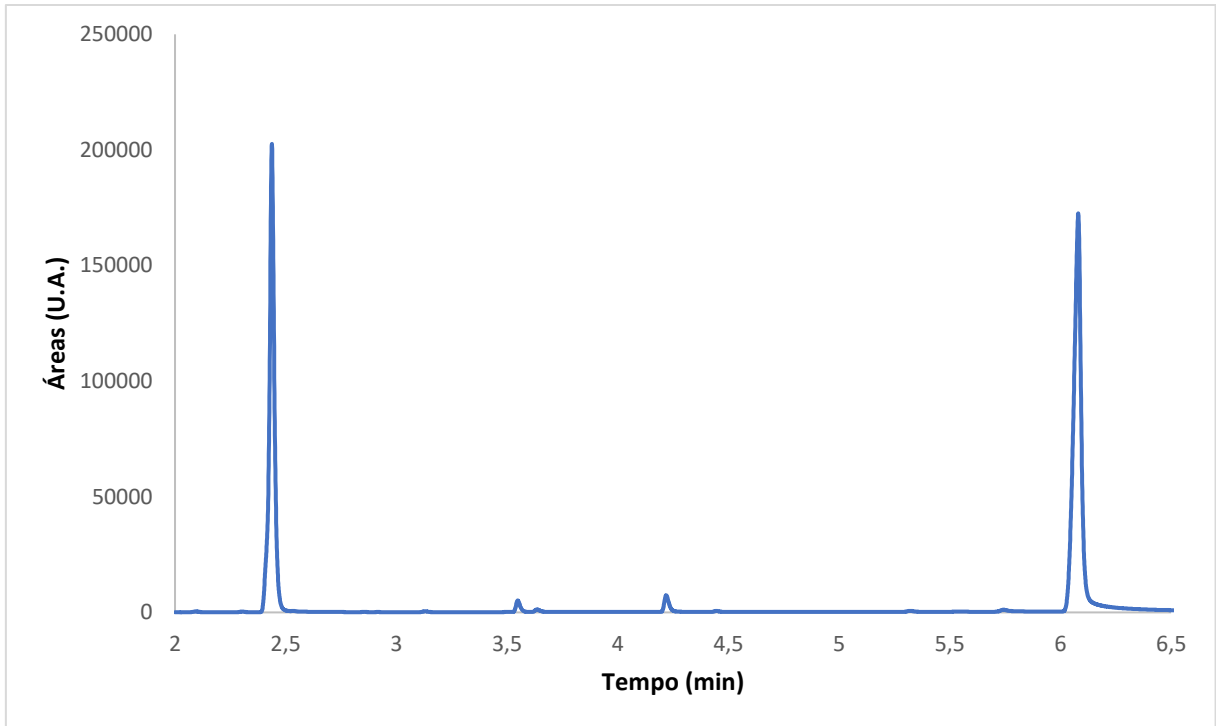
Fonte: (Figura elaborada pelo Autor, 2024).

Figura 38. Cromatograma de e-líquido da marca Zomo sabor Creme Brulee

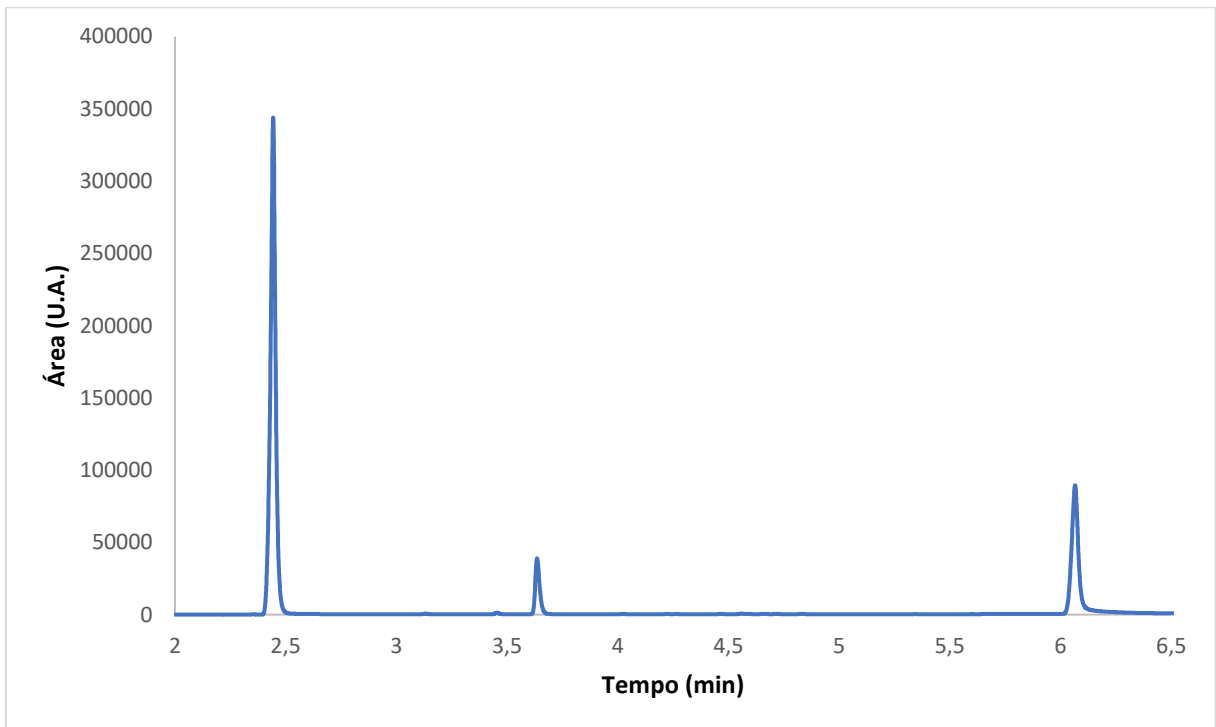
Fonte: (Figura elaborada pelo Autor, 2024).

Figura 39. Cromatograma de e-líquido da marca Zomo sabor Bubble Gum

Fonte: (Figura elaborada pelo Autor, 2024).

Figura 40. Cromatograma de e-líquido da marca Nasty Ballin sabor Orange

Fonte: (Figura elaborada pelo Autor, 2024).

Figura 41. Cromatograma de e-líquido da marca Zomo sabor Black Sweet

Fonte: (Figura elaborada pelo Autor, 2024).

Os resultados dos cromatogramas foram avaliados estatisticamente e convertidos para a unidade mg mL⁻¹ (Equação 8) (Tabelas 15 e 16).

Equação 8. Fórmula de conversão da área do analito para mg mL⁻¹

$$[\text{mg mL}^{-1}] = \frac{(\text{U. A.} + b) \times \text{MM} \times f}{a}$$

Em que:

U. A. = área do pico do analito;

b = coeficiente linear da curva analítica;

MM = massa molar do analito;

f = fator de diluição da solução;

a = coeficiente angular da curva analítica.

Tabela 15. Resultados obtidos para propilenoglicol em e-líquidos

Amostra	Área dos picos (U.A.)	Coeficiente de Variação (%)	[mol L⁻¹] Solução	[mg mL⁻¹] Juice
Bad Blood	465.333	10,3	0,0133	506,1
	429.732		0,0124	471,4
	526.775		0,0149	565,9
Creme Brulee	524.614	3,22	0,0148	563,8
	507.226		0,0144	546,9
	540.946		0,0152	579,7
Bubble Gum	176.610	7,60	0,0059	224,9
	202.582		0,0066	250,2
	179.833		0,0060	228,1
Nasty Ballin	310.966	4,77	0,0093	355,8
	320.501		0,0096	365,1
	341.247		0,0101	385,3
Black Sweet	674.116	10,42	0,0186	709,4
	561.839		0,0158	600,1
	569.483		0,0160	607,5

Fonte: (Tabela elaborada pelo Autor, 2024).

Tabela 16. Resultados obtidos para glicerina em e-líquidos

Amostra	Área dos picos	Coeficiente de Variação (%)	[mol L ⁻¹]	[mg mL ⁻¹]
	(U.A.)		Solução	Juice
Bad Blood	349.946	10,4	0,0132	607,5
	328.644		0,0125	576,2
	401.780		0,0148	683,5
Creme Brule	290.700	0,629	0,0113	520,6
	289.034		0,0112	518,1
	292.688		0,0114	523,5
Bubble Gum	426.160	8,58	0,0156	719,3
	500.010		0,0180	827,7
	440.813		0,0161	740,8
Nasty Ballin	438.012	5,67	0,0160	736,7
	445.101		0,0162	747,1
	485.926		0,0175	807,0
Black Sweet	238.668	6,78	0,0096	444,2
	209.339		0,0087	401,2
	218.030		0,0090	414,0

Fonte: (Tabela elaborada pelo Autor, 2024).

A partir do cálculo da concentração em mg mL⁻¹ dos e-líquidos, é possível calcular a proporção de cada uma das amostras (Equação 9). Dessa forma, é possível realizar a comparação entre as razões PG/GV estipuladas nos rótulos e as reais, obtidas experimentalmente (Figura 42).

Equação 9. Fórmula de conversão de mg/mL em proporção de analitos

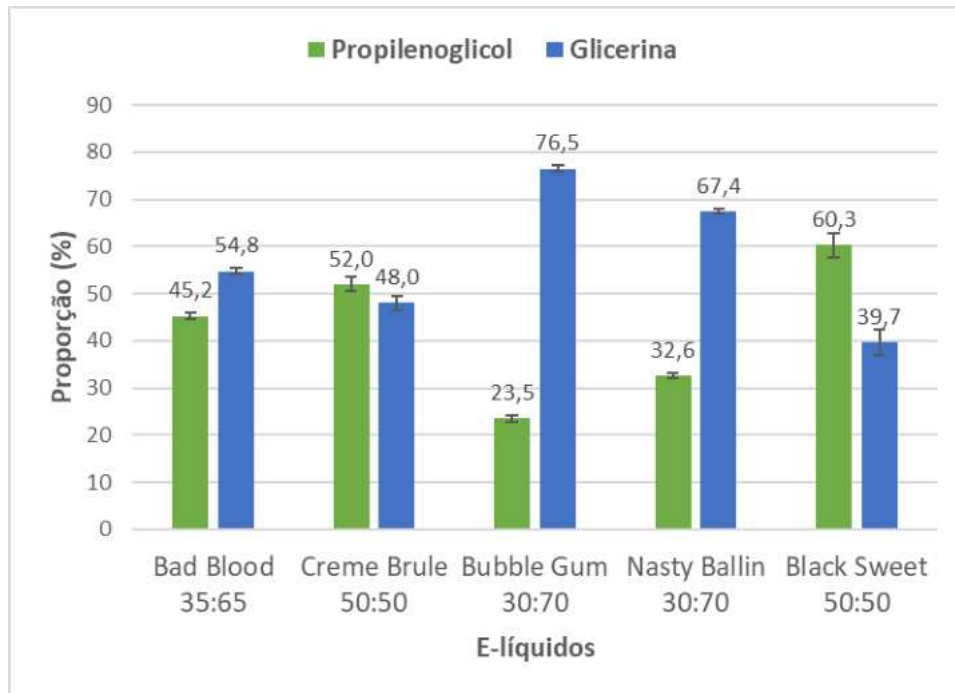
$$\% = \frac{[x]}{[x] + [y]} \times 100$$

Em que:

[x] = concentração mg mL⁻¹ do analito x;

[y] = concentração mg mL⁻¹ do analito y.

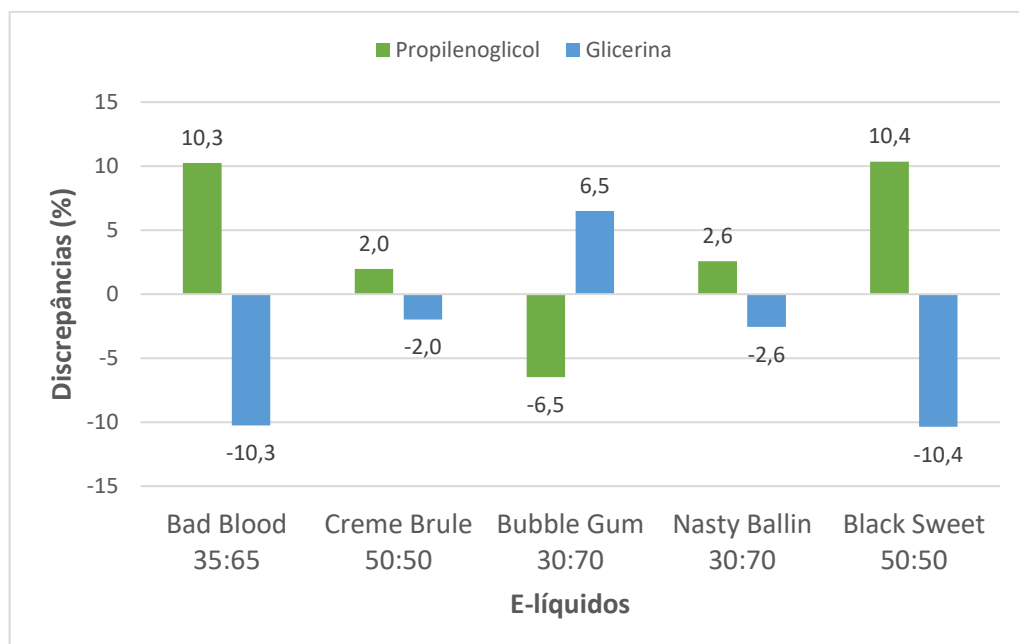
Figura 42. Razão PG/GV determinada pelo método desenvolvido para as amostras de e-líquidos apreendidos



Fonte: (Figura do Autor, 2024).

Algumas das amostras analisadas apresentaram grande discrepância entre os valores encontrados e os declarados no rótulo (Figura 43), como as dos e-líquidos Bad Blood da marca NastySalt e Black Sweet da marca Zomo.

Figura 43. Discrepância entre os valores de razão PG/GV encontrados e os declarados no rótulo



Fonte: (Figura elaborada pelo Autor, 2024).

Resultados similares foram encontrados por Peace et al. (2016) e Zulkifli et al. (2018), que visualizaram uma discrepância na rotulagem de e-líquidos, constatando diferenças maiores que 10% para a proporção percentual de propilenoglicol e glicerina vegetal. As incompatibilidades de valores são associadas à falta de regulamentação da indústria de cigarros eletrônicos, tornando comum a ocorrência de concentrações de substâncias diferentes das informadas nos rótulos das formulações de e-líquidos.

Além disto, como citado anteriormente, na Seção 2.7 página 29, a razão PG/GV é uma característica primordial para o conhecimento dos perfis de vapor dos cigarros eletrônicos, afetando não só a composição do vapor emitido, mas também a quantidade de produtos carbonílicos formados. Complementando a informação, Baassiri et al. (2017) discorrem que a proporção PG/GV possui grande relevância nas emissões de nicotina e no total de material particulado produzido. Dessa forma, a informação exata da razão PG/GV é de extrema importância para avaliar a toxicidade dos vapores emitidos por e-líquidos em cigarros eletrônicos.

6 CONCLUSÃO

O método desenvolvido demonstrou-se adequado para a quantificação simultânea de propilenoglicol (PG) e glicerina vegetal (GV), apresentando boa performance nos parâmetros de desempenho avaliados. Dentre os quais, como seletividade, linearidade, sensibilidade, repetibilidade, exatidão e precisão. A metodologia analítica validada é rápida, simples, específica e pode ser aplicada no monitoramento da composição de e-líquidos, visto que é baseada na instrumentação de CG-DIC, a qual é geralmente aceita em órgãos regulamentadores governamentais, como a ANVISA.

A fim de assegurar a aplicabilidade do método validado, este foi empregado na análise de distintas amostras de e-líquidos, oriundas de apreensões da ANVISA. Os resultados evidenciaram uma significativa variação nas proporções dos analitos em relação aos valores declarados nos rótulos dos produtos, indicando uma diversidade considerável na composição dos produtos avaliados. Essas divergências detectadas são de extrema relevância, visto que podem acarretar alterações na composição dos produtos de decomposição térmica de e-líquidos e, por consequência, na toxicidade dos vapores emitidos por cigarros eletrônicos.

7 PERSPECTIVAS FUTURAS

- a) Otimização do método desenvolvido por planejamento experimental;
- b) Ampliar a análise, incluindo a quantificação de PG e GV por CG-DIC em um maior número de amostras de e-líquidos;
- c) Desenvolvimento e validação de um método abrangente que englobe a quantificação simultânea de glicerina vegetal, propilenoglicol e nicotina por CG-DIC;
- d) Investigar a correlação da razão PG/GV com a formação de compostos tóxicos, através da análise do perfil dos aerossóis dos e-líquidos (previamente quantificados por CG-DIC), utilizando cromatografia gasosa acoplada a espectrometria de massas por pirólise (Pi-CG-EM).

REFERÊNCIAS

- ABDO, N. *et al.* Respiratory health outcomes and air pollution in the Eastern Mediterranean Region: a systematic review. **Reviews On Environmental Health**, v. 31, n. 2, p. 1-22, 1 jun. 2016. <http://dx.doi.org/10.1515/reveh-2015-0076>.
- Agência Internacional de Pesquisa em Câncer (IARC). **Alcohol consumption and ethyl carbamate**: IARC Monographs on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans Volume 96. Lyon, França: Organização Mundial da Saúde (OMS), 2010. Disponível em: <<https://publications.iarc.fr/114>>. Acesso em: 15 jan. 2025.
- Agência Internacional de Pesquisa em Câncer (IARC). **Dry cleaning, chlorinated solvents and other industrial chemicals**: IARC Monographs on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans Volume 63. Lyon, França: Organização Mundial da Saúde (OMS), 1995. Disponível em: <<https://publications.iarc.fr/81>>. Acesso em: 15 jan. 2025.
- Agência Internacional de Pesquisa em Câncer (IARC). **Tobacco Smoke and Involuntary Smoking**: IARC Monographs on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans Volume 83. Lyon, França: Organização Mundial da Saúde (OMS), 2004. Disponível em: <<https://publications.iarc.fr/101>>. Acesso em: 15 jan. 2025.
- AGÊNCIA NACIONAL DE VIGILÂNCIA SANITÁRIA (ANVISA). **Farmacopeia Brasileira**: 6ª edição, v. 2. Brasília: Ministério da Saúde, 2019.
- ALDY, K. *et al.* E-cigarette or vaping product use-associated lung injury (EVALI) features and recognition in the emergency department. **Jacep Open**, v. 1, n. 5, p. 1090-1096, out. 2020. <http://dx.doi.org/10.1002/emp2.12112>.
- ALVARADO, A. Vaping: a review. **Clinical Research And Trials**, v. 6, n. 1, p. 1-9, 28 fev. 2020. <http://dx.doi.org/10.15761/crt.1000292>.
- ALVES, D. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde (SVS). **MPOWER**: Controle de tabaco. Brasília: Ministério da Saúde, 2019. Disponível em: <<https://svs.aids.gov.br/daent/centrais-de-conteudos/eventos/2019/VIForum/mesa31-safer-mpower-tabaco.pdf>>. Acesso em: 11. Dez. 2024.
- AN, Z. *et al.* Impact of Particulate Air Pollution on Cardiovascular Health. **Current Allergy And Asthma Reports**, v. 18, n. 3, p. 1-7, 22 fev. 2018. <http://dx.doi.org/10.1007/s11882-018-0768-8>.
- ASSOCIAÇÃO MÉDICA BRASILEIRA (AMB). **POSICIONAMENTO SOBRE OS DISPOSITIVOS ELETRÔNICOS PARA FUMAR (DEFs)**. Brasília: Associação Médica Brasileira, 2022. Disponível em: <https://abrasco.org.br/wp-content/uploads/2022/05/V5_Posicionamento-sobre-os-Dispositivos-Eletronicos-para-Fumar_DEFs.pdf>. Acesso em: 15 jan. 2025.
- BAASSIRI, M. *et al.* Clouds and “throat hit”: effects of liquid composition on nicotine emissions and physical characteristics of electronic cigarette aerosols. **Aerosol Science And Technology**, v. 51, n. 11, p. 1231-1239, 30 jun. 2017. <http://dx.doi.org/10.1080/02786826.2017.1341040>.

BARBEAU, A. M. *et al.* Perceived efficacy of e-cigarettes versus nicotine replacement therapy among successful e-cigarette users: a qualitative approach. **Addiction Science & Clinical Practice**, v. 8, n. 1, p. 1-7, 5 mar. 2013. <http://dx.doi.org/10.1186/1940-0640-8-5>.

BARUFALDI, L. A. *et al.* Risk of smoking relapse with the use of electronic cigarettes: a systematic review with meta-analysis of longitudinal studies. **Tobacco Prevention & Cessation**, v. 7, p. 1-10, 26 abr. 2021. <http://dx.doi.org/10.18332/tpc/132964>.

BEKKI, K. *et al.* Carbonyl Compounds Generated from Electronic Cigarettes. **International Journal Of Environmental Research And Public Health**, v. 11, n. 11, p. 11192-11200, 28 out. 2014. <http://dx.doi.org/10.3390/ijerph111111192>.

BENOWITZ, N. L.; BURBANK, A. D. Cardiovascular toxicity of nicotine: implications for electronic cigarette use. **Trends In Cardiovascular Medicine**, v. 26, n. 6, p. 515-523, ago. 2016. <http://dx.doi.org/10.1016/j.tcm.2016.03.001>.

BERTONI *et al.* Prevalência de uso de dispositivos eletrônicos para fumar e de uso de narguilé no Brasil: para onde estamos caminhando? **Revista Brasileira de Epidemiologia**, v. 24, 10 dez. 2021. <https://doi.org/10.1590/1980-549720210007.supl.2>

BOZIER, J. *et al.* The Evolving Landscape of e-Cigarettes. **Chest**, [S.L.], v. 157, n. 5, p. 1362-1390, maio 2020. Elsevier BV. <http://dx.doi.org/10.1016/j.chest.2019.12.042>.

BRASIL. Ministério da Saúde. Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA). Resolução da Diretoria Colegiada – RDC nº 46, de 28 de agosto de 2009. Diário Oficial da União, Poder Executivo, Brasília, DF, 2009.

BRASIL. Ministério da Saúde. Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA). Resolução da Diretoria Colegiada – RDC nº 885, de 23 de abril de 2024. Diário Oficial da União, Poder Executivo, Brasília, DF, 2024.

BRASIL. Ministério da Saúde. Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA). **Dispositivos Eletrônicos para Fumar (DEF)**. Brasília: Ministério da Saúde, 2024. Disponível em: <<https://www.gov.br/inca/pt-br/assuntos/gestor-e-profissional-de-saude/observatorio-da-politica-nacional-de-controle-do-tabaco/dados-e-numeros-do-tabagismo/def-dados-e-numeros>>.

BRASIL. Ministério da Saúde. Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA). **Cigarro eletrônico - Dispositivos Eletrônicos para Fumar (DEFs)**. Brasília: Ministério da Saúde, 2024. Disponível em: <<https://www.gov.br/anvisa/pt-br/assuntos/tabaco/cigarro-eletronico>>.

BRASIL. Ministério da Saúde. Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA). **Anvisa determina a proibição de massas que contêm propilenoglicol contaminado**. Brasília: Ministério da Saúde, 2022. Disponível em: <<https://www.gov.br/anvisa/pt-br/assuntos/noticias-anvisa/2022/anvisa-determina-a-proibicao-de-massas-que-utilizaram-propilenoglicol-contaminado>>.

BRASIL. Ministério da Saúde. Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA). **NOTA TÉCNICA N° 1/2020/SEI/GSTCO/DIRE1/ANVISA**. Brasília: Ministério da Saúde, 2020.

BRASIL. Ministério da Saúde. Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA). Resolução RE n° 899, de 29 de maio de 2003. Brasília: ANVISA, 2003.

BRASIL. Ministério da Saúde. Instituto Nacional de Câncer (INCA). **Causas e prevenção do câncer: Tabagismo**. Brasília: Ministério da Saúde, 2022. Disponível em: <<https://www.gov.br/inca/pt-br/assuntos/causas-e-prevencao-do-cancer/tabagismo>>. Acesso em: 06 Dez. 2024.

BRASIL. Ministério da Saúde. Instituto Nacional de Câncer (INCA). **Prevalência do tabagismo**. Brasília: Ministério da Saúde, 2022. Disponível em: <<https://www.gov.br/inca/pt-br/assuntos/gestor-e-profissional-de-saude/observatorio-da-politica-nacional-de-controle-do-tabaco/dados-e-numeros-do-tabagismo/prevalencia-do-tabagismo>>. Acesso em: 10 Dez. 2024.

BRASIL. Ministério da Saúde. Instituto Nacional de Câncer (INCA). **Controle do tabaco no Brasil**. Brasília: Ministério da Saúde, 2022. Disponível em: <<https://www.gov.br/inca/pt-br/assuntos/causas-e-prevencao-do-cancer/tabagismo/controle-do-tabaco-no-brasil>>. Acesso em: 10 Dez. 2024.

BRASIL. Ministério da Saúde. Instituto Nacional de Câncer (INCA). **Dispositivos eletrônicos para fumar**. Brasília: Ministério da Saúde, 2022. Disponível em: <<https://www.gov.br/inca/pt-br/assuntos/causas-e-prevencao-do-cancer/tabagismo/dispositivos-eletronicos-para-fumar>>. Acesso em: 12. Dez. 2024.

BRASIL. Ministério da Saúde. Instituto Nacional de Câncer José Alencar Gomes da Silva. Convenção-Quadro para o Controle do Tabaco. Secretaria Executiva da Comissão Nacional para Implementação da Convenção-Quadro para o Controle do Tabaco; Coordenação de Elaboração Tânia Cavalcante. Rio de Janeiro: INCA, 2015.

BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde e Ambiente (SVSA). Departamento de Análise Epidemiológica e Vigilância de Doenças Não Transmissíveis. **Vigitel Brasil 2006-2023: Tabagismo e consumo abusivo de álcool**. Brasília: Ministério da Saúde, 2023.

BRAVO-GUTIÉRREZ, O. A. *et al.* Lung Damage Caused by Heated Tobacco Products and Electronic Nicotine Delivery Systems: a systematic review. **International Journal Of Environmental Research And Public Health**, [S.L.], v. 18, n. 8, p. 4079, 13 abr. 2021. MDPI AG. <http://dx.doi.org/10.3390/ijerph18084079>.

BRITO, N. M. *et al.* Avaliação da exatidão e da precisão de métodos de análise de resíduos de pesticidas mediante ensaios de recuperação. Pesticidas: **R. Ecotoxicol. Meio Ambiente**, v. 12, p. 155-168, 2002.

BROSSIER, M.; QUERRE, M.; DENOIS, V. R. Are French adolescents ready to adopt the electronic cigarette? A qualitative study of their knowledge and representations. **Journal of Public Health: From Theory to Practice**, v. 30, p. 573-582, 2022.

BURON, G. *et al.* Inhalation exposure to acetone induces selective damage on olfactory neuroepithelium in mice. **Neurotoxicology**, v. 30, n. 1, p. 114-120, jan. 2009. <http://dx.doi.org/10.1016/j.neuro.2008.11.005>.

CAHN, Z.; SIEGEL, M. Electronic cigarettes as a harm reduction strategy for Tobacco control: A step forward or a repeat of past mistakes?. **Journal of Public Health Policy**, v. 32, p 16-31, 9 dez. 2010. <http://dx.doi.org/10.1057/jphp.2010.41>.

CAPUTO, B.; LORENA, G.; CARVALHO, E. R. USO DO CIGARRO ELETRÔNICO: uma abordagem da fisiopatologia do dano pulmonar. **Revista Fimca**, v. 11, n. 1, p. 26-30, 12 maio 2024. <http://dx.doi.org/10.37157/fimca.v11i1.969>.

CHEN, J. Y.; CANCHOLA, A.; LIN, Y. H. Carbonyl Composition and Electrophilicity in Vaping Emissions of Flavored and Unflavored E-Liquids. **Toxics**, v. 9, n. 12, p. 345-361, 9 dez. 2021. <http://dx.doi.org/10.3390/toxics9120345>.

CIRULIS, M. M. *et al.* Marijuana Legislation and Electronic Cigarette- or Vaping-Associated Lung Injury. **Jama Network Open**, v. 3, n. 4, p. 1-3, 6 abr. 2020. <http://dx.doi.org/10.1001/jamanetworkopen.2020.2238>.

COELHO, E. *et al.* Validation of a LLME/GC-MS Methodology for Quantification of Volatile Compounds in Fermented Beverages. **Molecules**, v. 25, n. 3, p. 621, 31 jan. 2020. <http://dx.doi.org/10.3390/molecules25030621>.

COLLINS, *et al.* **Introdução a métodos cromatográficos**. 7^{ed.}, UNICAMP: Campinas, 1997.

COLZANI, M.; ALDINI, G.; CARINI, M. Mass spectrometric approaches for the identification and quantification of reactive carbonyl species protein adducts. **Journal Of Proteomics**, v. 92, p. 28-50, out. 2013. <http://dx.doi.org/10.1016/j.jprot.2013.03.030>.

CORESTA CRM N° 60. **DETERMINATION OF 1,2-PROPYLENE GLYCOL AND GLYCEROL IN TOBACCO AND TOBACCO PRODUCTS BY GAS CHROMATOGRAPHY**. CORESTA, 2019.

COUNTS, M. E. *et al.* Smoke composition and predicting relationships for international commercial cigarettes smoked with three machine-smoking conditions. **Regulatory Toxicology And Pharmacology**, v. 41, n. 3, p. 185-227, abr. 2005. <http://dx.doi.org/10.1016/j.yrtph.2004.12.002>.

DAGLA, I.; GIKAS, E.; TSARBOPOULOS, A. Two Fast GC-MS Methods for the Measurement of Nicotine, Propylene Glycol, Vegetable Glycol, Ethylmaltol, Diacetyl, and Acetylpropionyl in Refill Liquids for E-Cigarettes. **Molecules**, v. 28, n. 4, p. 1902, 16 fev. 2023. <http://dx.doi.org/10.3390/molecules28041902>.

DAI, J. *et al.* Quantification of nicotine and major solvents in retail electronic cigarette fluids and vaped aerosols. **Microchemical Journal**, v. 140, p. 262-268, jul. 2018. <http://dx.doi.org/10.1016/j.microc.2018.04.028>.

DAI, J. *et al.* A simple method for the parallel quantification of nicotine and major solvent components in electronic cigarette liquids and vaped

aerosols. **Microchemical Journal**, v. 133, p. 237-245, jul. 2017.
<http://dx.doi.org/10.1016/j.microc.2017.02.029>

EDER, E. *et al.* Molecular mechanisms of DNA damage initiated by alpha, beta-unsaturated carbonyl compounds as criteria for genotoxicity and mutagenicity. **Environmental Health Perspectives**, v. 88, p. 99-106, ago. 1990.
<http://dx.doi.org/10.1289/ehp.908899>.

EDER, E. *et al.* The possible role of α,β -unsaturated carbonyl compounds in mutagenesis and carcinogenesis. **Toxicology Letters**, v. 67, n. 1-3, p. 87-103, abr. 1993. [http://dx.doi.org/10.1016/0378-4274\(93\)90048-3](http://dx.doi.org/10.1016/0378-4274(93)90048-3).

ESTERBAUER, H.; ZÖLLNER, H.; SCHOLZ, N.. Reaction of Glutathione with Conjugated Carbonyls. **Zeitschrift Für Naturforschung C**, v. 30, n. 7-8, p. 466-473, 1 ago. 1975. <http://dx.doi.org/10.1515/znc-1975-7-808>.

FAGAN, *et al.* Sugar and Aldehyde Content in Flavored Electronic Cigarette Liquids. **Nicotine & Tobacco Research**, v. 20, n. 8, p. 985-922, 22 nov. 2017.
<http://dx.doi.org/10.1093/ntr/ntx234>.

FARSALINOS, K. E. *et al.* Nicotine absorption from electronic cigarette use: comparison between first and new-generation devices. **Scientific Reports**, v. 4, n. 1, p. 1-6, 26 fev. 2014. <http://dx.doi.org/10.1038/srep04133>

FARSALINOS, K. E.; GILLMAN, G. Carbonyl Emissions in E-cigarette Aerosol: a systematic review and methodological considerations. **Frontiers In Physiology**, v. 8, p. 1-14, 11 jan. 2018. Frontiers Media SA.
<http://dx.doi.org/10.3389/fphys.2017.01119>.

FARSALINOS, K. E.; POLOSA, R. Safety evaluation and risk assessment of electronic cigarettes as tobacco cigarette substitutes: a systematic review. **Therapeutic Advances In Drug Safety**, v. 5, n. 2, p. 67-86, 13 fev. 2014.
<http://dx.doi.org/10.1177/2042098614524430>.

FLACH, S.; MANIAM, P.; MANICKAVASAGAM, J. E-cigarettes and head and neck cancers: a systematic review of the current literature. **Clinical Otolaryngology**, [S.L.], v. 44, n. 5, p. 749-756, 23 jul. 2019. Wiley.
<http://dx.doi.org/10.1111/coa.13384>.

FOCANT, J. F.; SJÖDIN, A.; PATTERSON, D. G. Improved separation of the 209 polychlorinated biphenyl congeners using comprehensive two-dimensional gas chromatography–time-of-flight mass spectrometry. **Journal Of Chromatography A**, v. 1040, n. 2, p. 227-238, jun. 2004. <http://dx.doi.org/10.1016/j.chroma.2004.04.003>.

GAWORSKI, C.L.; OLDHAM, M. J.; COGGINS, C. R. E. Toxicological considerations on the use of propylene glycol as a humectants in cigarettes. **Toxicology**, no 269, 54-66, 2010. 10. <http://dx.doi.org/10.1016/j.tox.2010.01.006>

GEISS, O. *et al.* Characterisation of mainstream and passive vapours emitted by selected electronic cigarettes. **International Journal Of Hygiene And Environmental Health**, v. 218, n. 1, p. 169-180, jan. 2015.
<http://dx.doi.org/10.1016/j.ijheh.2014.10.001>.

- GIROUD, C. *et al.* E-Cigarettes: a review of new trends in cannabis use. **International Journal Of Environmental Research And Public Health**, v. 12, n. 8, p. 9988-100008, 21 ago. 2015. <http://dx.doi.org/10.3390/ijerph120809988>.
- GLASSER, A. M. *et al.* Overview of Electronic Nicotine Delivery Systems: a systematic review. **American Journal Of Preventive Medicine**, v. 52, n. 2, p. 33-66, fev. 2017. <http://dx.doi.org/10.1016/j.amepre.2016.10.036>.
- GONIEWICZ, M. L. *et al.* Levels of selected carcinogens and toxicants in vapour from electronic cigarettes. **Tobacco Control**, v. 23, n. 2, p. 133-139, 6 mar. 2013. <http://dx.doi.org/10.1136/tobaccocontrol-2012-050859>.
- GONZÁLEZ, O. *et al.* Bioanalytical chromatographic method validation according to current regulations, with a special focus on the non-well defined parameters limit of quantification, robustness and matrix effect. **Journal Of Chromatography A**, v. 1353, p. 10-27, ago. 2014. <http://dx.doi.org/10.1016/j.chroma.2014.03.077>.
- GRIMSRUD, P. A. *et al.* Oxidative Stress and Covalent Modification of Protein with Bioactive Aldehydes. **Journal Of Biological Chemistry**, v. 283, n. 32, p. 21837-21841, ago. 2008. <http://dx.doi.org/10.1074/jbc.r700019200>.
- GROB, R. L. **Modern Practice of Gas Chromatography**. 4^o ed., John Wiley & Sons: Hooboken, 2004.
- GÜLEÇ, M. *et al.* Antioxidant enzyme activities and lipid peroxidation products in heart tissue of subacute and subchronic formaldehyde-exposed rats: a preliminary study. **Toxicology And Industrial Health**, v. 22, n. 3, p. 117-124, abr. 2006. <http://dx.doi.org/10.1191/0748233706th248oa>.
- HARRELL, P. T. *et al.* Electronic Nicotine Delivery Systems (“E-cigarettes”): review of safety and smoking cessation efficacy. **Otolaryngology–Head And Neck Surgery**, [S.L.], v. 151, n. 3, p. 381-393, 4 jun. 2014. Wiley. <http://dx.doi.org/10.1177/0194599814536847>.
- HARVEY, D.; **Modern Analytical Chemistry**. McGraw-Hill: New York, 2000.
- HEALTH CANADA OFFICIAL METHOD T-304. **Determination of Humectants in Whole Tobacco**. Health Canada, 2023
- Instituto Nacional de Metrologia, Normalização e Qualidade Industrial (INMETRO); **Orientações sobre Validação de Métodos de Ensaio Químicos**, DOQ-CGCRE-008. 2003.
- International Conference on Harmonisation (ICH). **Validation of Analytical Procedures: Methodology, Q2B (CPMP/ICH/281/95)**. 1995.
- JACKSON, S. E. *et al.* Associations between dual use of e-cigarettes and smoking cessation: a prospective study of smokers in england. **Addictive Behaviors**, v. 103, abr. 2020. <http://dx.doi.org/10.1016/j.addbeh.2019.106230>.

- JANZOWSKI, C. *et al.* , -Unsaturated carbonyl compounds: induction of oxidative dna damage in mammalian cells. **Mutagenesis**, v. 18, n. 5, p. 465-470, 1 set. 2003. <http://dx.doi.org/10.1093/mutage/geg018>.
- KAUR, G. *et al.* Immunological and toxicological risk assessment of e-cigarettes. **European Respiratory Review**, [S.L.], v. 27, n. 147, p. 170119, 28 fev. 2018. European Respiratory Society (ERS). <http://dx.doi.org/10.1183/16000617.0119-2017>.
- KLEIN, T. A. S. *et al.* Hábito de tabagismo entre adolescentes de escolas brasileiras. **Revista Sustinere**, v. 9, p. 509–531, 8 out. 2021. <http://dx.doi.org/10.12957/sustinere.2021.60177>.
- KLIGERMAN, S. *et al.* Radiologic, Pathologic, Clinical, and Physiologic Findings of Electronic Cigarette or Vaping Product Use–associated Lung Injury (EVALI): evolving knowledge and remaining questions. **Radiology**, v. 294, n. 3, p. 491-505, mar. 2020. <http://dx.doi.org/10.1148/radiol.2020192585>.
- KNORST, M. M. *et al.* Cigarro eletrônico: o novo cigarro do século 21? **J Bras Pneumol**, v. 40, n. 5, p. 564-573, out. 2014. <http://dx.doi.org/10.1590/s1806-37132014000500013>.
- KOSMIDER, L. *et al.* Carbonyl Compounds in Electronic Cigarette Vapors: effects of nicotine solvent and Battery output voltage. **Nicotine & Tobacco Research**, v. 16, n. 10, p. 1319-1326, 15 maio 2014. <http://dx.doi.org/10.1093/ntr/ntu078>.
- KRUBE, A. *et al.* Tutorial review on validation of liquid chromatography–mass spectrometry methods: part ii. **Analytica Chimica Acta**, v. 870, p. 8-28, abr. 2015. <http://dx.doi.org/10.1016/j.aca.2015.02.016>.
- KUBICA, P. *et al.* Determination of Glycerol, Propylene Glycol, and Nicotine as the Main Components in Refill Liquids for Electronic Cigarettes. **Molecules**, v. 28, n. 11, p. 4425, 29 maio 2023. <http://dx.doi.org/10.3390/molecules28114425>.
- LEE, S. J. *et al.* Youth and Young Adult Use of Pod-Based Electronic Cigarettes From 2015 to 2019. **Jama Pediatrics**, [S.L.], v. 174, n. 7, p. 714, 1 jul. 2020. American Medical Association (AMA). <http://dx.doi.org/10.1001/jamapediatrics.2020.0259>.
- LISKO, J. G. *et al.* Caffeine Concentrations in Coffe, Tea, Chocolate, and Energy Drink Flavored E-liquids. **Nicotine & Tobacco Research**, p. 1-9, 25 jul. 2016. <http://dx.doi.org/10.1093/ntr/ntw192>.
- LOPACHIN, R. M.; DECAPRIO, A. P. Protein Adduct Formation as a Molecular Mechanism in Neurotoxicity. **Toxicological Sciences**, v. 86, n. 2, p. 214-225, 18 maio 2005. <http://dx.doi.org/10.1093/toxsci/kfi197>.
- LU, K. *et al.* Distribution of DNA Adducts Caused by Inhaled Formaldehyde Is Consistent with Induction of Nasal Carcinoma but Not Leukemia. **Toxicological Sciences**, v. 116, n. 2, p. 441-451, 22 fev. 2010. <http://dx.doi.org/10.1093/toxsci/kfq061>.

MANIGRASSO, M. *et al.* Aerosol deposition doses in the human respiratory tree of electronic cigarette smokers. **Environmental Pollution**, v. 196, p. 257-267, jan. 2015. <http://dx.doi.org/10.1016/j.envpol.2014.10.013>.

MOSER, D. *et al.* Quantification and cytotoxicity of degradation products (chloropropanols) in sucralose containing e-liquids with propylene glycol and glycerol as base. **Toxicology And Applied Pharmacology**, v. 430, p. 115727, nov. 2021. <http://dx.doi.org/10.1016/j.taap.2021.115727>.

OOI, B. G. *et al.* Influence of the E-Cigarette Emission Profile by the Ration of Glycerol to Propylen Glycol in E-Liquid Composition. **Acs Omega**, v. 4, n. 8, p. 13338-13348, 5 ago. 2019. <http://dx.doi.org/10.1021/acsomega.9b01504>.

Organização Pan-Americana da Saúde (OPAS). **Tabaco**. Organização Mundial da Saúde, 2019. Disponível em: <<https://www.paho.org/pt/topicos/tabaco>>. Acesso em: 10 Dez. 2024.

PEACE, M. R. *et al.* Concentration of Nicotine and Glycols in 27 Electronic Cigarette Formulations. **Journal Of Analytical Toxicology**, v. 40, n. 6, p. 403-407, 10 maio 2016. <http://dx.doi.org/10.1093/jat/bkw037>.

PENTEADO, J. C. P.; MAGALHÃES, D.; MASINI, J. C. Experimento didático sobre cromatografia gasosa: uma abordagem analítica e ambiental. **Química Nova**, v. 31, n. 8, p. 2190-2193, 2008. <http://dx.doi.org/10.1590/s0100-40422008000800047>.

PICHON-RIVIERE, A. *et al.* **Mapa del Tabaquismo em Latinoamérica**. Buenos Aires: Instituto de Efectividad Clínica y Sanitaria, 2023. Disponível em: <www.iecs.org.ar/tabaco>. Acesso em: 06 Dez. 2024.

PINTO, M. *et al.* **O Tabagismo no Brasil: Morte, Doença e Política de Preços e Impostos**. Buenos Aires: Instituto de Efectividad Clínica y Sanitaria, 2024. Disponível em: <www.iecs.org.ar/tabaco>. Acesso em: 09 Dez. 2024.

PISINGER, C.; DOSSING, M. A systematic review of health effects of electronic cigarettes. **Preventive Medicine**, v. 69, p. 248-260, dez. 2014. <http://dx.doi.org/10.1016/j.ypmed.2014.10.009>.

POLONINI, H. C. *et al.* Desenvolvimento e Validação de Método Analítico para Determinação do Teor de Sinvastatina em Cápsulas Magistrais. **Química Nova**, v. 34, n. 3, p. 516-519, 2011.

PROTANO, C. *et al.* Environmental Electronic Vape Exposure from Four Different Generations of Electronic Cigarettes: airborne particulate matter levels. **International Journal Of Environmental Research And Public Health**, v. 15, n. 10, p. 2172, 3 out. 2018. <http://dx.doi.org/10.3390/ijerph15102172>.

RAINEY, C. L. *et al.* Quantitative Analysis of Humectants in Tobacco Products Using Gas Chromatography (GC) with Simultaneous Mass Spectrometry (MSD) and Flame Ionization Detection (FID). **Beiträge Zur Tabakforschung International/Contributions To Tobacco Research**, v. 25, n. 6, p. 576-585, 1 jun. 2013. <http://dx.doi.org/10.2478/cttr-2013-0934>.

RIBANI, M. *et al.* Validação em Métodos Cromatográficos e Eletroforéticos. **Química Nova**, v. 27, n. 0, p. 1-10, 17 jun. 2004.

RUIZ, C. A. J. *et al.* El cigarrillo electrónico. Declaración oficial de la Sociedad Española de Neumología y Cirugía Torácica (SEPAR) sobre la eficacia, seguridad y regulación de los cigarrillos electrónicos. **Archivos de Bronconeumología**, v. 50, n. 8, p. 362-367, ago. 2014. <http://dx.doi.org/10.1016/j.arbres.2014.02.006>.

SHARMA, H.; VERMA, S. "Vaping"- a Trojan Horse Against Fight Toward Tobacco Use and Cancer: a systematic review of the existing evidence. **Indian Journal Of Medical And Paediatric Oncology**, [S.L.], v. 41, n. 03, p. 321-327, maio 2020. Georg Thieme Verlag KG. http://dx.doi.org/10.4103/ijmpo.ijmpo_11_20.

SIGMA-ALDRICH. **FICHA DE DADOS DE SEGURANÇA**: Propylene glycol. Sigma-Aldrich, 2009.

SKOOG, D. A.; HOLLER, F. J.; NIEMAN, T. A. **Princípios de Análise Instrumental**. 5ªed., Bookman: Porto Alegre, 2002.

SLEIMAN, M. *et al.* Emissions from Electronic Cigarettes: key parameters affecting the release of harmful chemicals. **Environmental Science & Technology**, v. 50, n. 17, p. 9644-9651, 27 jul. 2016. <http://dx.doi.org/10.1021/acs.est.6b01741>.

SULTAN, A. S.; JESSRI, M.; FARAH, C. S. Electronic nicotine delivery systems: oral health implications and oral câncer risk. **Journal Of Oral Pathology & Medicine**, v. 50, n. 3, p. 316-322, 14 dez. 2018. <http://dx.doi.org/10.1111/jop.12810>.

SUZUKI, Y. J.; CARINI, M.; BUTTERFIELD, D. A. Protein Carbonylation. **Antioxidants & Redox Signaling**, v. 12, n. 3, p. 323-325, fev. 2010. <http://dx.doi.org/10.1089/ars.2009.2887>.

UNITED STATES. U. S. Department of Health and Human Services. E-cigarette use among youth and young adults: a report of the Surgeon General. Atlanta: U.S. Department of Health and Human Services, 2016. Disponível em: <https://www.cdc.gov/tobacco/data_statistics/sgr/e-cigarettes/pdfs/2016_sgr_entire_report_508.pdf>.

WALLEY, S. C. *et al.* Public Health Crisis: electronic cigarettes, vape na juul. **Pediatrics**, v. 143, n. 6, p. 1-11, 1 jun. 2019. <http://dx.doi.org/10.1542/peds.2018-2741>.

WANG, P. *et al.* A Device-Independent Evaluation of Carbonyl Emissions from Heated Electronic Cigarette Solvents. **Plos One**, v. 12, n. 1, p. 1-14, 11 jan. 2017. <http://dx.doi.org/10.1371/journal.pone.0169811>.

WANG, Y. *et al.* Toxicity of inhaled particulate matter on the central nervous system: neuroinflammation, neuropsychological effects and neurodegenerative disease. **Journal Of Applied Toxicology**, v. 37, n. 6, p. 644-667, 16 mar. 2017. <http://dx.doi.org/10.1002/jat.3451>.

WIESLANDER, G; NORBÄCK, D; LINDGREN, T. Experimental exposure to propylene glycol mist in aviation emergency training: acute ocular and respiratory

effects. **Occupational And Environmental Medicine**, [S.L.], v. 58, n. 10, p. 649-655, 1 out. 2001. BMJ. <http://dx.doi.org/10.1136/oem.58.10.649>.

WILLS, T. A. *et al.* E-cigarette use and respiratory disorders: an integrative review of converging evidence from epidemiological and laboratory studies. **European Respiratory Journal**, [S.L.], v. 57, n. 1, p. 1901815, 5 nov. 2020. European Respiratory Society (ERS). <http://dx.doi.org/10.1183/13993003.01815-2019>.

WILSON, C. *et al.* Adverse effects of E-cigarettes on head, neck, and oral cells: a systematic review. **Journal Of Oral Pathology & Medicine**, [S.L.], v. 51, n. 2, p. 113-125, fev. 2022. Wiley. <http://dx.doi.org/10.1111/jop.13273>.

WORLD HEALTH ORGANIZATION. **International Classification of Diseases 11th Revision**. The global standard for diagnostic health information. Disponível em: <<https://icd.who.int/en>>. Acesso em: 06 Dez. 2024.

YANG, I.; SANDEEP, S.; RODRIGUEZ, J.. The oral health impact of electronic cigarette use: a systematic review. **Critical Reviews In Toxicology**, v. 50, n. 2, p. 97-127, 7 fev. 2020. <http://dx.doi.org/10.1080/10408444.2020.1713726>.

ZULKIFLI, *et al.* Nicotine, Propylene Glycol and Tobacco-specific Nitrosamines Content in Selected E-Liquids in Malaysia: The Case Support for Initiation of Standards or Guidelines. **Maylasian Journal of Medicine and Health Sciences**, v. 14, p. 95-103, nov. 2018.