



Cigarros Eletrônicos e a Dependência de Nicotina: Análise dos Mecanismos Neurobiológicos

Jhonatan dos Santos Franco ¹, Anna Carolina Schäfer ², Carolina Montes Durões de Souza ³, Eduarda Luiza Mertz ¹, Felipe Ostetto Elias ⁴, João Francisco Gonçalves Rossito Cavalcante ⁵, Euller Condé Fernandes ¹, Ian Caldeira Ruppen ⁶, Moisés Costa Silva ⁷, Ana Carolina dos Santos de Azeredo Jardim ⁶, Maria Luiza Paes Carpine ¹, Camila Corrêa de Oliveira ⁴



<https://doi.org/10.36557/2674-8169.2024v6n11p2448-2464>

Artigo recebido em 28 de Setembro e publicado em 18 de Novembro

ARTIGO DE REVISÃO

RESUMO

Os cigarros eletrônicos foram criados para fornecer nicotina com menos toxinas do que os cigarros convencionais, mas o efeito dessa administração de nicotina sobre o sistema nervoso central (SNC) tem gerado preocupações, especialmente quanto ao potencial de dependência. Este artigo explora como esses dispositivos podem contribuir para a dependência, abordando mecanismos neurobiológicos relacionados aos sistemas de recompensa cerebral. A nicotina, principal ativo dos cigarros eletrônicos, age no SNC estimulando os receptores nicotínicos de acetilcolina (nAChRs), sobretudo nas áreas mesolímbicas. Isso desencadeia a liberação de dopamina em regiões como o núcleo accumbens e a área tegmental ventral (ATV), reforçando o comportamento de uso por meio da associação com sensações prazerosas. Esse mecanismo de liberação de dopamina é central para o desenvolvimento da dependência, uma vez que promove o desejo de consumo repetido. Com o uso contínuo, ocorrem adaptações no cérebro: os receptores nAChRs tornam-se mais sensíveis, intensificando a resposta dopaminérgica à nicotina, o que eleva o desejo (craving) e a busca pela substância. Além disso, o sistema de estresse do SNC, especialmente o de corticotropina (CRF), é ativado durante a retirada de nicotina, resultando em sintomas como ansiedade e irritabilidade. Para aliviar esses sintomas, o usuário tende a consumir mais nicotina, reforçando o ciclo de dependência. Embora o mecanismo de dependência seja semelhante ao dos cigarros convencionais, fatores como a rápida absorção e a praticidade dos cigarros eletrônicos podem intensificar essa experiência, tornando o consumo potencialmente mais viciante. A absorção rápida da nicotina em forma de vapor pode levar a picos de dopamina mais



frequentes, reforçando ainda mais o ciclo de dependência. Conclui-se que os cigarros eletrônicos podem induzir dependência de nicotina por mecanismos neurobiológicos que envolvem o sistema de recompensa dopaminérgico e o circuito de estresse do SNC.

Palavras-chave: Dependência de nicotina, Cigarros eletrônicos, Sistema de recompensa, Abstinência.

Electronic Cigarettes and Nicotine Addiction: Analysis of Neurobiological Mechanisms

ABSTRACT

E-cigarettes were designed to deliver nicotine with fewer toxins than conventional cigarettes, but the effect of this nicotine delivery on the central nervous system (CNS) has raised concerns, especially regarding the potential for addiction. This article explores how these devices may contribute to addiction, addressing neurobiological mechanisms related to brain reward systems. Nicotine, the main active ingredient in e-cigarettes, acts on the CNS by stimulating nicotinic acetylcholine receptors (nAChRs), especially in the mesolimbic areas. This triggers the release of dopamine in regions such as the nucleus accumbens and the ventral tegmental area (VTA), reinforcing the use behavior through association with pleasurable sensations. This dopamine release mechanism is central to the development of addiction, since it promotes the desire for repeated consumption. With continued use, adaptations occur in the brain: nAChR receptors become more sensitive, intensifying the dopaminergic response to nicotine, which increases craving and seeking for the substance. In addition, the CNS stress system, especially the corticotropin (CRF) system, is activated during nicotine withdrawal, resulting in symptoms such as anxiety and irritability. To alleviate these symptoms, the user tends to consume more nicotine, reinforcing the cycle of dependence. Although the mechanism of dependence is similar to that of conventional cigarettes, factors such as the rapid absorption and convenience of e-cigarettes can intensify this experience, making consumption potentially more addictive. The rapid absorption of nicotine in the form of vapor can lead to more frequent dopamine spikes, further reinforcing the cycle of dependence. It is concluded that e-cigarettes can induce nicotine dependence through neurobiological mechanisms involving the dopaminergic reward system and the CNS stress circuit.

Keywords: Nicotine dependence, E-cigarettes, Reward system, Abstinence.



**Cigarros Eletrônicos e a Dependência de Nicotina: Análise dos
Mecanismos Neurobiológicos**

J.S. Franco *et. al.*

Instituição afiliada – 1 Universidade Paranaense, 2 Centro Universitário Fundação Assis Gurgacz, 3 Instituto Federal de Educação, Ciência e Tecnologia do Sudeste de Minas Gerais, 4 Universidade do Extremo Sul Catarinense, 5 Universidad Sudamericana, 6 Centro Universitário Ingá, 7 Faculdade Centro de educação tecnológica de Teresina.

Autor correspondente: Jhonatan dos Santos Franco, jhonatan.franco@edu.unipar.br

This work is licensed under a [Creative Commons Attribution 4.0 International License](https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/)





INTRODUÇÃO

A dependência de nicotina é um grande desafio para a saúde pública, impactando tanto indivíduos quanto sistemas de saúde globalmente. Historicamente, essa dependência estava associada ao uso de cigarros convencionais, conhecidos por aumentarem o risco de doenças cardiovasculares, câncer e problemas respiratórios. Recentemente, os cigarros eletrônicos surgiram como uma alternativa ao tabaco tradicional, sendo promovidos inicialmente como uma possível ajuda na cessação do tabagismo. No entanto, seu uso também levanta preocupações devido aos potenciais riscos para a saúde e à possibilidade de dependência (Gholap *et al.*, 2020).

Os cigarros eletrônicos funcionam aquecendo uma solução com nicotina, solventes e aromatizantes, produzindo um vapor inalável. Embora o vapor contenha menos toxinas do que a fumaça do tabaco queimado, a nicotina, responsável pela dependência, continua presente. A rápida absorção de nicotina pelo sistema nervoso central (SNC) ao inalar o vapor reforça o potencial de dependência, sendo essa absorção semelhante à dos cigarros convencionais (Herman; Tarran, 2020).

As pesquisas sobre cigarros eletrônicos inicialmente focaram nos efeitos tóxicos das substâncias presentes no vapor, mas, atualmente, também exploram como esses dispositivos podem induzir dependência neurobiológica. A nicotina ativa o sistema de recompensa dopaminérgico, ligando-se aos receptores de acetilcolina no cérebro e promovendo a liberação de dopamina, neurotransmissor ligado ao prazer e ao reforço comportamental. Esse mecanismo estimula a repetição do uso, intensificando a dependência (Cooper; Henderson, 2020).

O uso contínuo de cigarros eletrônicos leva a mudanças neuroquímicas no SNC, aumentando a resposta aos estímulos associados ao consumo de nicotina e dificultando a cessação. Essa "hipersensibilização" dos circuitos de recompensa faz com que o desejo por nicotina se intensifique, levando à compulsão pelo uso. A retirada da nicotina em usuários de cigarros eletrônicos também desencadeia estresse no cérebro, especialmente no eixo hipotalâmico-pituitário-adrenal (HPA). Esse estresse neuroquímico agrava os sintomas de abstinência, como ansiedade e irritabilidade, contribuindo para a recorrência do

uso na tentativa de aliviar o desconforto (Kaondera-Shava; Salibi; Tzenios, 2024).

A compreensão desses mecanismos neurobiológicos é essencial para guiar políticas de saúde pública e intervenções clínicas que reduzam o impacto da dependência de nicotina associada aos cigarros eletrônicos. Este artigo de revisão explora os efeitos neurobiológicos do uso desses dispositivos, abordando os sistemas dopaminérgicos e as adaptações sinápticas que sustentam a dependência de nicotina.

METODOLOGIA

A metodologia adotada para este artigo caracteriza-se como uma revisão narrativa da literatura, orientada pela análise e síntese dos principais estudos científicos disponíveis sobre o tema da dependência de nicotina induzida pelo uso de cigarros eletrônicos, com foco nos mecanismos neurobiológicos envolvidos. A revisão narrativa permite uma abordagem abrangente e interpretativa do tema, facilitando a construção de um panorama detalhado e contextualizado das evidências atuais, sem restrição a modelos de estudo específicos. Essa flexibilidade metodológica é apropriada para explorar uma ampla variedade de fontes, de modo a contemplar as diferentes perspectivas e achados que caracterizam o estado atual do conhecimento científico sobre o assunto.

O processo de busca bibliográfica foi conduzido em bases de dados científicas de alto impacto, como PubMed, Scopus e Web of Science, para assegurar a inclusão de artigos revisados por pares e publicados em revistas de qualidade. Os termos de busca foram selecionados para englobar os principais aspectos do tema, incluindo "cigarros eletrônicos", "nicotina", "dependência", "mecanismos neurobiológicos", "dopamina" e "sistema de recompensa". Foram utilizados operadores booleanos para combinar palavras-chave, permitindo o refinamento das buscas e a obtenção de resultados relevantes e específicos para o objetivo do estudo.

Critérios de inclusão e exclusão foram aplicados para selecionar estudos que abordassem diretamente os efeitos neurobiológicos da nicotina administrada por meio de cigarros eletrônicos e seu impacto no sistema nervoso central.

Foram incluídos artigos que apresentassem dados empíricos, revisões e meta-análises sobre os mecanismos de ação da nicotina no cérebro e as adaptações neuroquímicas decorrentes do uso crônico. Estudos voltados para outros tipos de dependência ou que não analisassem especificamente o efeito da nicotina em e-cigarettes foram excluídos para garantir a relevância e a especificidade da revisão.

Após a seleção inicial dos estudos, foi realizada uma análise detalhada dos artigos, buscando-se identificar e descrever os principais mecanismos neurobiológicos associados à dependência de nicotina, especialmente aqueles que envolvem os circuitos de recompensa dopaminérgicos, a plasticidade sináptica e as respostas de estresse induzidas pela retirada. As informações foram organizadas e categorizadas de acordo com as características dos mecanismos descritos, permitindo uma síntese dos achados que capturam as complexas interações entre a administração de nicotina por e-cigarettes e as adaptações neurológicas que sustentam o desenvolvimento da dependência.

RESULTADOS

SISTEMA DE RECOMPENSA E LIBERAÇÃO DE DOPAMINA

O sistema de recompensa cerebral desempenha um papel central na compreensão dos mecanismos de dependência de nicotina associados ao uso de cigarros eletrônicos. A dependência de substâncias psicoativas, como a nicotina, é mediada, em grande parte, pela capacidade dessas substâncias de modular neurotransmissores em regiões específicas do cérebro, promovendo uma sensação de prazer e reforço comportamental que leva à repetição do consumo. A nicotina age principalmente nos receptores nicotínicos de acetilcolina (nAChRs), os quais são amplamente distribuídos em diversas áreas cerebrais, incluindo aquelas relacionadas ao circuito de recompensa, como a área tegmental ventral (ATV) e o núcleo accumbens (Wittenberg *et al.*, 2020).

Ao ser inalada por meio dos cigarros eletrônicos, a nicotina atinge rapidamente o sistema nervoso central, onde se liga aos nAChRs, especialmente aqueles localizados na ATV. A ativação desses receptores desencadeia uma



casca de eventos neuroquímicos que resulta na liberação de dopamina no núcleo accumbens, uma região crucial para o processamento da recompensa e da motivação. A dopamina, ao ser liberada, promove um estado subjetivo de prazer e reforça o comportamento de consumo, tornando o uso de nicotina altamente reforçador. Esse efeito é intensificado pela rápida absorção da nicotina proporcionada pelos e-cigarettes, que permite picos de dopamina frequentes e intensos no circuito de recompensa (Guerra Castillo *et al.*, 2024).

A ativação contínua dos nAChRs pela nicotina não apenas gera prazer imediato, mas também induz mudanças adaptativas no sistema dopaminérgico. Com o uso repetido, ocorrem adaptações neuroplásticas que aumentam a sensibilidade dos neurônios dopaminérgicos à nicotina, um processo que resulta na sensibilização do sistema de recompensa. Essa sensibilização torna o cérebro progressivamente mais responsivo a estímulos associados ao consumo de nicotina, o que contribui para o desenvolvimento de um comportamento de busca pela substância. Estudos de neuroimagem em usuários de cigarros eletrônicos confirmam essa sensibilização, mostrando maior ativação das áreas de recompensa em resposta a estímulos relacionados ao uso de nicotina, mesmo na ausência de consumo ativo. Esse fenômeno implica que a dependência não se sustenta apenas na presença da substância, mas também no fortalecimento de redes neuronais associadas ao desejo e à expectativa de consumo (Liu *et al.*, 2024).

Adicionalmente, o uso contínuo de nicotina pode resultar em uma desregulação homeostática da liberação de dopamina. Em condições normais, a dopamina é liberada em resposta a estímulos naturais de recompensa, como alimentação e interações sociais. No entanto, a exposição crônica à nicotina altera esse equilíbrio, reduzindo a responsividade do sistema de recompensa a esses estímulos naturais. Esse processo de desensibilização implica que o indivíduo passa a depender cada vez mais da substância exógena para alcançar a mesma intensidade de prazer, o que reforça o ciclo de dependência. Estudos indicam que essa desensibilização está associada a uma redução na densidade de receptores dopaminérgicos D2 no núcleo accumbens, o que diminui a eficiência do circuito de recompensa e leva a um estado de "hipofunção dopaminérgica". Como resultado, usuários de nicotina frequentemente relatam diminuição de prazer em atividades cotidianas e um aumento do desejo

compulsivo pela substância para restaurar os níveis normais de dopamina (Nyberg *et al.*, 2016).

Esses efeitos neurobiológicos demonstram que o uso de cigarros eletrônicos, embora livre da queima de tabaco, promove uma complexa modulação do sistema de recompensa, facilitando o desenvolvimento da dependência de nicotina. A rápida e elevada liberação de dopamina, juntamente com as adaptações neuroplásticas e a desregulação do sistema dopaminérgico, constituem um conjunto de mecanismos que sustentam o poder viciante dos e-cigarettes. Esse conhecimento é essencial para entender as nuances da dependência de nicotina em dispositivos modernos de administração e sugere que intervenções terapêuticas devem considerar os efeitos duradouros que o consumo de e-cigarettes pode ter sobre o sistema de recompensa (Abdullah *et al.*, 2022).

PLASTICIDADE SINÁPTICA E SENSIBILIZAÇÃO

A plasticidade sináptica e o processo de sensibilização desempenham papéis fundamentais na adaptação do sistema nervoso central ao uso repetido de nicotina, contribuindo significativamente para a formação e manutenção da dependência. A plasticidade sináptica, definida como a capacidade dos neurônios de alterar suas conexões em resposta a estímulos externos, é um mecanismo essencial para a aprendizagem e a memória, mas também está implicada na modulação dos circuitos de recompensa durante o desenvolvimento da dependência. O consumo repetido de nicotina por meio dos cigarros eletrônicos leva a modificações duradouras nas sinapses dos circuitos dopaminérgicos, especialmente na área tegmental ventral (ATV) e no núcleo accumbens, facilitando uma resposta intensificada ao estímulo da droga (Cooper; Henderson, 2020).

Essas mudanças sinápticas induzidas pela nicotina envolvem a modulação dos receptores de glutamato do tipo AMPA e NMDA, que desempenham papéis críticos na plasticidade de longa duração (LTP) e no fortalecimento das conexões sinápticas nos circuitos de recompensa. Em resposta à exposição repetida, ocorre uma elevação na expressão de receptores AMPA nas sinapses dopaminérgicas, o que amplifica a resposta excitatória à



nicotina e resulta em uma potenciação da transmissão sináptica glutamatérgica. Essa amplificação da sinalização glutamatérgica no núcleo accumbens e na ATV facilita a sensibilização, um fenômeno em que o organismo responde com maior intensidade a doses subsequentes de nicotina, criando uma predisposição para a busca compulsiva da substância (Olszewski; Tetteh-Quarshie; Henderson, 2022).

A sensibilização é intensificada por mecanismos de plasticidade homeostática, nos quais o sistema nervoso ajusta a excitabilidade neuronal para manter a estabilidade do circuito em resposta à exposição crônica à nicotina. Com o aumento da atividade glutamatérgica, ocorrem ajustes na liberação e reabsorção de neurotransmissores, além de uma reorganização das redes sinápticas para acomodar o influxo contínuo de estímulos. Essas alterações sinápticas aumentam a responsividade dos circuitos dopaminérgicos ao estímulo da nicotina, favorecendo o estado de hipersensibilidade, que torna o sistema de recompensa mais reativo a estímulos relacionados ao uso da substância, como pistas ambientais ou sensoriais associadas ao consumo (Castro; Lotfipour; Leslie, 2023).

Esse estado de sensibilização implica que, mesmo após períodos de abstinência, o cérebro mantém um "registro" das adaptações sinápticas associadas ao uso de nicotina. Estudos indicam que, em indivíduos dependentes, a reexposição a estímulos associados ao consumo – mesmo na ausência de nicotina – pode reativar os circuitos de recompensa e disparar o desejo (craving), demonstrando a durabilidade das modificações sinápticas. Esse processo é sustentado por alterações nos níveis de expressão de genes e proteínas relacionados à plasticidade, como o fator neurotrófico derivado do cérebro (BDNF) e as proteínas FosB e CREB, que modulam a atividade sináptica de longo prazo e contribuem para a memória associativa de recompensa (Rezayof; Ghasemzadeh; Sahafi, 2023).

A plasticidade sináptica induzida pela nicotina nos cigarros eletrônicos não apenas aumenta a resposta do sistema de recompensa, mas também gera uma adaptação que dificulta o retorno ao estado basal. A sensibilização faz com que o indivíduo experimente uma resposta exacerbada à substância, levando à intensificação do desejo e à perpetuação do ciclo de dependência. Essa plasticidade adaptativa, portanto, é um dos fatores determinantes na transição



do uso recreativo para o uso compulsivo e está na base da dificuldade em cessar o consumo, uma vez que as adaptações sinápticas criam um ambiente neural altamente responsivo à nicotina e a estímulos relacionados (Mahajan; Homish; Quisenberry, 2021).

CIRCUITO DE ESTRESSE E OS EFEITOS DA RETIRADA

O circuito de estresse desempenha um papel central na manutenção da dependência de nicotina e na experiência de retirada, contribuindo significativamente para a persistência do uso de substâncias e para as dificuldades no processo de cessação. A retirada de nicotina em usuários de cigarros eletrônicos aciona o sistema de resposta ao estresse do eixo hipotalâmico-pituitário-adrenal (HPA), um circuito que regula a liberação de hormônios de estresse e modula a resposta do organismo a estados de ameaça ou desconforto. Quando a nicotina é retirada após um período de uso crônico, ocorrem alterações neuroquímicas e fisiológicas que promovem um estado de desequilíbrio homeostático, levando a sintomas negativos que reforçam o desejo de consumo (Calarco; Lobo, 2021).

Durante a abstinência, o sistema de estresse é ativado pela liberação do fator liberador de corticotropina (CRF) no hipotálamo, que estimula a glândula pituitária a liberar adrenocorticotrofina (ACTH). Esse processo culmina na liberação de cortisol pelas glândulas adrenais, o que gera uma resposta de estresse generalizada no organismo. No sistema nervoso central, a ativação do CRF influencia diretamente áreas relacionadas ao circuito de recompensa, como a amígdala e o núcleo accumbens, intensificando estados emocionais negativos, como ansiedade, irritabilidade e disforia, que caracterizam a síndrome de abstinência. Esses sintomas de retirada aumentam a pressão psicológica para retornar ao uso de nicotina como uma forma de aliviar o desconforto, configurando um ciclo de reforço negativo que dificulta a cessação (Herman; Schmidt, 2024).

A ativação crônica do circuito de estresse durante os ciclos de uso e retirada de nicotina gera adaptações neuroquímicas duradouras, que tornam o sistema de recompensa progressivamente menos responsivo a estímulos naturais e mais sensível ao alívio proporcionado pela substância. Em usuários

de cigarros eletrônicos, esse fenômeno é agravado pela rápida absorção da nicotina, que, ao proporcionar alívio imediato dos sintomas de abstinência, fortalece o vínculo entre o consumo e a redução do estresse. Com o tempo, ocorre uma dessensibilização dos receptores de dopamina no núcleo accumbens, o que reduz a eficácia de recompensas naturais, levando o indivíduo a depender da nicotina para manter o equilíbrio emocional (Gholap *et al.*, 2020).

As evidências indicam que o sistema de estresse, uma vez sensibilizado pela exposição crônica à nicotina, se torna hiperativo, fazendo com que até mesmo pequenas doses de nicotina durante o uso de cigarros eletrônicos possam perpetuar um estado de dependência reforçada pelo alívio dos sintomas de estresse e desconforto associados à retirada. As adaptações no circuito de estresse também têm efeitos duradouros, criando um ambiente neuroquímico em que o estresse basal do indivíduo permanece elevado, mesmo após períodos prolongados de abstinência. Esse estado neuroadaptativo contribui para uma vulnerabilidade aumentada a recaídas, uma vez que o organismo se torna propenso a buscar alívio na substância para reduzir o estresse exacerbado. O ciclo de dependência é, portanto, mantido não apenas pelos efeitos positivos da nicotina sobre o sistema de recompensa, mas também pelo alívio negativo proporcionado pela substância no contexto de um circuito de estresse hiperativo (Czarnywojtek *et al.*, 2023).

COMPARAÇÃO COM CIGARROS CONVENCIONAIS

A comparação entre os cigarros eletrônicos e os cigarros convencionais revela semelhanças e diferenças significativas nos mecanismos de indução de dependência e nos impactos neurobiológicos relacionados ao consumo de nicotina. Embora ambos os produtos sejam veículos de administração de nicotina, os modos de liberação, as velocidades de absorção e os componentes químicos associados ao consumo variam substancialmente, gerando perfis distintos de exposição e resposta do sistema nervoso central (Vollstädt-Klein *et al.*, 2021).

Os cigarros convencionais envolvem a combustão do tabaco, que libera, além da nicotina, uma vasta gama de substâncias tóxicas e carcinogênicas, incluindo alcatrão, monóxido de carbono e metais pesados. A inalação desses



compostos provoca danos significativos ao sistema respiratório e cardiovascular e gera um impacto mais amplo sobre a saúde do usuário. Em contraste, os cigarros eletrônicos funcionam através da vaporização de um líquido contendo nicotina e aditivos, como glicerol e propilenoglicol, sem o processo de combustão. Embora os níveis de substâncias tóxicas sejam reduzidos nos cigarros eletrônicos, a presença de aditivos e a formação de compostos como formaldeído e acroleína durante o aquecimento ainda representam riscos potenciais à saúde (Miliano *et al.*, 2020).

No contexto da dependência, ambos os produtos promovem a ativação do sistema dopaminérgico e a estimulação do circuito de recompensa cerebral, mas diferem na farmacocinética de absorção de nicotina. Nos cigarros convencionais, a nicotina atinge a corrente sanguínea em segundos após a inalação, provocando picos rápidos de dopamina e reforçando o comportamento de consumo de forma intensa e imediata. Esse perfil de liberação rápido e pontual contribui para a formação de uma forte associação entre o ato de fumar e o efeito recompensador da substância, facilitando o desenvolvimento de uma dependência psicológica robusta (Hernández-Pérez *et al.*, 2023).

Os cigarros eletrônicos, por outro lado, permitem uma administração mais variável de nicotina, com características que podem aumentar ou diminuir o potencial de dependência. A maioria dos dispositivos modernos permite um controle da concentração de nicotina no líquido vaporizado, e a dosagem pode ser adaptada conforme a preferência do usuário, o que pode reduzir o consumo de nicotina em alguns casos, mas também pode permitir uma ingestão contínua e intensa da substância em outros. A velocidade de absorção de nicotina nos e-cigarettes, embora rápida, tende a ser mais modulável do que nos cigarros convencionais, mas dispositivos de alta potência podem, em alguns casos, provocar picos de nicotina no plasma comparáveis aos do cigarro convencional. Esse controle sobre a dosagem e a frequência de uso pode levar a um padrão de administração mais compulsivo, em que o usuário frequentemente busca alívio imediato para sintomas de abstinência, mantendo um estado constante de exposição à nicotina (Wills *et al.*, 2022).

A facilidade de consumo dos cigarros eletrônicos, associada à ausência de cheiro forte e à menor irritabilidade dos componentes do vapor, facilita o uso em maior frequência, o que pode elevar os riscos de dependência, sobretudo



entre jovens. Pesquisas indicam que os cigarros eletrônicos, devido a essas características de conveniência, têm um apelo particularmente alto para iniciantes e não fumantes, o que os diferencia dos cigarros convencionais, normalmente evitados por não usuários devido ao sabor amargo e ao odor característico. Essa atratividade gera preocupações sobre o potencial dos e-cigarettes como porta de entrada para o consumo de nicotina em populações que, de outra forma, não teriam iniciado o uso de substâncias (Kulbe *et al.*, 2023).

Do ponto de vista neurobiológico, ambos os produtos alteram a homeostase do sistema de recompensa e o circuito de estresse, embora os cigarros eletrônicos apresentem um perfil de consumo que facilita o reforço negativo e a compulsividade de uso. Enquanto os cigarros convencionais promovem um ciclo de picos e quedas de nicotina, resultando em uma alternância entre estados de prazer e sintomas de abstinência, os e-cigarettes possibilitam um padrão de consumo mais constante, prolongando o estado de recompensa e limitando os sintomas de abstinência aguda. No entanto, essa exposição contínua gera uma adaptação neuroquímica no sistema dopaminérgico e nos circuitos de estresse, favorecendo a dependência pela manutenção de um estado de conforto e pela evitação do desconforto (Mahajan; Homish; Quisenberry, 2021).

CONSIDERAÇÕES FINAIS

A análise dos mecanismos neurobiológicos que sustentam a dependência de nicotina associada ao uso de cigarros eletrônicos revela uma complexa interação entre os sistemas de recompensa, plasticidade sináptica e circuitos de estresse. Esses dispositivos, promovidos como alternativas potencialmente menos nocivas ao cigarro convencional, demonstram capacidade de induzir uma dependência significativa devido ao rápido e frequente fornecimento de nicotina, que altera a homeostase neuroquímica e reforça o comportamento de consumo.

Os efeitos da nicotina sobre o sistema dopaminérgico, evidenciados pela ativação do circuito de recompensa e pela liberação de dopamina, constituem a base para o desenvolvimento da dependência, independentemente do método de administração. No caso dos cigarros eletrônicos, a rápida biodisponibilidade da nicotina e a facilidade de adaptação da dosagem intensificam o potencial



viciante, facilitando tanto a instalação quanto a manutenção de um ciclo compulsivo de uso. O reforço negativo promovido pela nicotina no alívio dos sintomas de abstinência contribui para a perpetuação desse ciclo, enquanto a plasticidade sináptica e a sensibilização do sistema de recompensa sustentam uma resposta exacerbada aos estímulos associados ao consumo.

Os dados sobre os efeitos do circuito de estresse durante a retirada indicam que o uso contínuo de nicotina por meio dos cigarros eletrônicos não apenas altera o sistema de recompensa, mas também sensibiliza o organismo a respostas de estresse, promovendo uma hiper-reatividade ao desconforto gerado pela abstinência. Esse mecanismo reforça o consumo como estratégia de alívio, intensificando a dependência e dificultando a cessação. A manutenção de níveis elevados de CRF e a hiperatividade da amígdala central nos períodos de abstinência destacam a necessidade de abordagens terapêuticas específicas, capazes de interferir na regulação desses sistemas e na restauração do equilíbrio neuroquímico.

O uso de cigarros eletrônicos, portanto, deve ser compreendido como um comportamento com elevado potencial de dependência, pautado por mecanismos neurobiológicos complexos e adaptativos. A compreensão desses mecanismos oferece subsídios valiosos para o desenvolvimento de intervenções clínicas mais precisas, capazes de mitigar os impactos da dependência e facilitar o processo de cessação. Em última análise, os riscos neurobiológicos associados aos e-cigarettes reforçam a necessidade de uma regulamentação informada e de estratégias de prevenção que considerem os perfis de uso e os efeitos profundos sobre o sistema nervoso central, especialmente em populações vulneráveis, como jovens e não fumantes.

REFERÊNCIAS

ABDULLAH, Muhammad et al. Dopaminergic and glutamatergic biomarkers disruption in addiction and regulation by exercise: A mini review. **Biomarkers**, v. 27, n. 4, p. 306-318, 2022.

CALARCO, Cali A.; LOBO, Mary Kay. Depression and substance use disorders: Clinical comorbidity and shared neurobiology. In: **International review of neurobiology**. Academic Press, 2021. p. 245-309.



CASTRO, Emily M.; LOTFIPOUR, Shahrddad; LESLIE, Frances M. Nicotine on the developing brain. **Pharmacological research**, v. 190, p. 106716, 2023.

COOPER, Skylar Y.; HENDERSON, Brandon J. The impact of electronic nicotine delivery system (ENDS) flavors on nicotinic acetylcholine receptors and nicotine addiction-related behaviors. **Molecules**, v. 25, n. 18, p. 4223, 2020.

CZARNYWOJTEK, Agata et al. The influence of various endocrine disruptors on the reproductive system. **Endokrynologia Polska**, v. 74, n. 3, p. 221-233, 2023.

GHOLAP, Vinit V. et al. Nicotine forms: why and how do they matter in nicotine delivery from electronic cigarettes?. **Expert opinion on drug delivery**, v. 17, n. 12, p. 1727-1736, 2020.

GUERRA CASTILLO, Claudia et al. Adolescents' Experiences and Perceptions of E-Cigarettes and Nicotine Addiction. **Substance Use & Misuse**, v. 59, n. 13, p. 1981-1989, 2024.

HERMAN, Melissa; TARRAN, Robert. E-cigarettes, nicotine, the lung and the brain: multi-level cascading pathophysiology. **The Journal of physiology**, v. 598, n. 22, p. 5063-5071, 2020.

HERMAN, Rae J.; SCHMIDT, Heath D. Targeting GLP-1 Receptors to Reduce Nicotine Use Disorder: Preclinical and Clinical Evidence. **Physiology & Behavior**, p. 114565, 2024.

HERNÁNDEZ-PÉREZ, Andrea et al. Addiction to tobacco smoking and vaping. **Revista de investigación clínica**, v. 75, n. 3, p. 158-168, 2023.

KAONDERA-SHAVA, Mercy; SALIBI, Ghassan; TZENIOS, Nikolaos. Impact of electronic cigarettes on public health. **Special Journal of the Medical Academy and other Life Sciences.**, v. 2, n. 1, 2024.

KULBE, Jacqueline Renee et al. Nicotine, THC, and Dolutegravir Modulate E-Cigarette-Induced Changes in Addiction-and Inflammation-Associated Genes in Rat Brains and Astrocytes. **Brain Sciences**, v. 13, n. 11, p. 1556, 2023.

LIU, Jiaying et al. Vaping and smoking cue reactivity in young adult non-smoking electronic cigarette users: A functional neuroimaging study. **Nicotine and Tobacco Research**, p. ntae257, 2024.

MAHAJAN, Supriya D.; HOMISH, Gregory G.; QUISENBERRY, Amanda. Multifactorial etiology of adolescent nicotine addiction: a review of the neurobiology of nicotine addiction and its implications for smoking cessation pharmacotherapy. **Frontiers in public health**, v. 9, p. 664748, 2021.

MILIANO, Cristina et al. Modeling drug exposure in rodents using e-cigarettes and other electronic nicotine delivery systems. **Journal of neuroscience methods**, v. 330, p. 108458, 2020.

NYBERG, Lars et al. Dopamine D2 receptor availability is linked to hippocampal-caudate functional connectivity and episodic memory. **Proceedings of the National Academy of Sciences**, v. 113, n. 28, p. 7918-7923, 2016.



OLSZEWSKI, Nathan A.; TETTEH-QUARSHIE, Samuel; HENDERSON, Brandon J. Understanding the Impact of Flavors on Vaping and Nicotine Addiction-Related Behaviors. **Current Behavioral Neuroscience Reports**, v. 9, n. 4, p. 144-154, 2022.

REZAYOF, Ameneh; GHASEMZADEH, Zahra; SAHAFI, Oveis Hosseinzadeh. Addictive drugs modify neurogenesis, synaptogenesis and synaptic plasticity to impair memory formation through neurotransmitter imbalances and signaling dysfunction. **Neurochemistry International**, p. 105572, 2023.

VOLLSTÄDT-KLEIN, Sabine et al. Study protocol: evaluation of the addictive potential of e-cigarettes (EVAPE): neurobiological, sociological, and epidemiological perspectives. **BMC psychology**, v. 9, p. 1-11, 2021.

WILLS, Lauren et al. Neurobiological mechanisms of nicotine reward and aversion. **Pharmacological reviews**, v. 74, n. 1, p. 271-310, 2022.

WITTENBERG, Ruthie E. et al. Nicotinic acetylcholine receptors and nicotine addiction: A brief introduction. **Neuropharmacology**, v. 177, p. 108256, 2020.