

Campanhas Antitabagismo e a Nicotina

Ed Wilson Santos¹

Resumo: O tabaco causa milhares de mortes todos os anos. A nicotina é a substância ativa do tabaco. Apesar de seus efeitos maléficos terem sido identificados e serem constantemente divulgados, inclusive pela igreja adventista por mais de 170 anos, ainda hoje milhares de pessoas ainda têm esse vício mortal. As mitocôndrias são organelas essenciais não apenas para a produção de energia, mas também para processos de apoptose, autofagia, sinalização redox, resposta imune e entrega de metabólitos. A homeostase mitocondrial depende de um equilíbrio na dinâmica mitocondrial (fusão e fissão). Estudos demonstraram que as funções mitocondriais e as alterações morfológicas dependem de um relógio circadiano viável. Mudanças neste relógio molecular alteram a função mitocondrial. O objetivo desse estudo é investigar os efeitos da exposição à nicotina no ciclo circadiano e na dinâmica mitocondrial, que podem levar a alterações metabólicas relevantes. Alterações na morfologia mitocondrial têm sido implicadas em vários processos fisiológicos e patológicos, como doenças neurodegenerativas e câncer.

Palavras-chave: Mitocôndrias; Moléculas circadianas; Nicotina.

Editor Científico: **Eduardo Cavalcante Oliveira Santos**
Organização Comitê Científico
Double Blind Review pelo SEER/OJS
Recebido: 03/03/2022
Aprovado: 09/06/2022

Como citar: WILSON SANTOS, E. . Campanhas Antitabagismo e a Nicotina. **Kerygma**, Engenheiro coelho (SP), v. 17, n. 1, p. e01560, 2022. DOI: <https://10.19141/1809-2454.kerygma.v17.n1.pe01560>

¹ Doutor em análises clínicas pela Universidade de São Paulo - USP, São Paulo, (Brasil). Pesquisador do Departamento de Fisiologia Celular e Molecular do Albany Medical College, Nova York, (Estados Unidos). E-mail: cavalle@amc.edu. Orcid id: <https://orcid.org/0000-0002-7736-9645>



Anti-Smoking Campaigns and the Nicotine

Abstract: Tobacco causes more than 8 million deaths a year worldwide. Nicotine is the active ingredient in tobacco. Although its harmful effects have been identified and constantly warned, including by the Adventist Church for over 170 years, even today thousands of people still have this deadly addiction. Mitochondria are essential organelles not only for energy production, but also for processes of apoptosis, autophagy, redox signaling, immune response and metabolite delivery. Mitochondrial homeostasis depends on a balance in mitochondrial dynamics (fusion and fission). Studies have shown that mitochondrial functions and morphological changes depend on a viable circadian clock. Changes in this molecular clock alter mitochondrial function. The aim of this study is to investigate the effects of nicotine exposure on the circadian cycle and mitochondrial dynamics, which can lead to relevant metabolic changes. Alterations in mitochondrial morphology have been implicated in several physiological and pathological processes, such as neurodegenerative diseases and cancer.

Keywords: Mitochondria; Circadian molecules; Nicotine.

Introdução

A Organização Mundial da Saúde (OMS) aponta que o tabaco mata mais de 8 milhões de pessoas por ano. Mais de 7 milhões dessas mortes resultam do uso direto desse produto, enquanto cerca de 1,2 milhão são o resultado de não-fumantes expostos ao fumo passivo [WHO 2020]. Por mais de 170 anos, a Igreja Adventista do Sétimo Dia tem advertido as pessoas sobre a natureza do fumo: viciadora e destruidora da saúde. O cigarro é a maior causa evitável de mortes no mundo (FOLKENBERG, 1995). Desde o outono de 1848, quando Ellen G. White teve uma visão a respeito dos efeitos do tabaco, álcool e café, centenas de publicações foram publicadas a respeito do tema. “Os filhos de Deus não podem glorificá-Lo com o corpo enfermo ou a mente enfraquecida” (WHITE, E., 2013, p. 18). “Tudo que nos diminui a força física, enfraquece a mente a torna menos capaz de discernir entre o bem e o mal. Ficamos menos aptos para escolher o bem, e temos menos força de vontade para fazer aquilo que sabemos ser justo” (WHITE, E., 2013, p. 48). Diversos versos bíblicos alertam sobre a importância de manter o corpo saudável. “Não sabeis vós que sois o templo de Deus e que o Espírito de Deus habita em vós? Se alguém



contaminar o templo de Deus, Deus o destruirá” (1Co 3:16-17). Tiago White já alertava em 1864:

o fumo é uma das coisas mais antinaturais e venenosas que podem ser colocadas na boca. Seu principal ingrediente químico é a nicotina. Pertence à mesma ordem de plantas venenosas com Henbane, Thorn-apple e Deadly-Nightshade. O erudito e célebre naturalista Linnaeus classifica-o com a dedaleira, lobélia, meimandro e outros venenos poderosos. Um apetite por isso é totalmente antinatural, artificial, criado pelo hábito. Deus nunca criou no homem o apetite pelo tabaco. Deus nunca propôs ao homem um apetite por esta erva venenosa, nem a fez para ser usada como um luxo. Ele fez o homem para prazeres mais elevados; por práticas mais dignas; para devoções mais razoáveis” (WHITE, T., 1864, p. 198).

Nessa época, já havia sido relatado que a nicotina tem efeitos prejudiciais, como palpitação do coração, tremor e instabilidade dos músculos e grande prostração, além de causar mal hálito (WHITE, T., 1865). Um químico francês, falando em 1856 de algumas experiências que vinha tentando com referência ao fumo de tabaco e charutos, disse:

De algumas experiências descobriu-se que na fumaça do tabaco, extraída por inspiração, há dez por cento de nicotina. Assim, um homem que fuma um charuto do peso de vinte grãos recebe na boca sete grãos de nicotina misturados com um pouco de vapor aquoso, alcatrão, etc. da boca e pela saliva, uma parte dela é, no entanto, captada pelos vasos da membrana mucosa bucal e laríngea, circulada com o sangue e atua no cérebro com aqueles não acostumados ao uso do tabaco; e a nicotina, quando em contato com esta última, produz vertigem, náusea, dor de cabeça e sonolência. Nosso conselho aos jovens é evitar a vil erva daninha como se fosse uma serpente venenosa. O uso do tabaco é o grande mal da época (WHITAKER, 1856).

Em 1894, médicos imparciais de ampla prática já testemunhavam o fato de que nosso metabolismo poderia ser enfraquecido pelo fumo. Os efeitos do fumo, nem sempre são diretamente aparentes, mas nenhum homem pode inalar um veneno ativo e virulento, como a nicotina, sem causar dano (WAGGONER, 1894). O pior era perceber que naquela época não era o homem que fumava no ônibus que era considerado grosseiro e deslocado, mas sim o passageiro que se opunha a ter os pulmões cheios de fumaça e os olhos de cinzas (WAGGONER, 1898).



Uma pessoa que fuma necessita de um grande sacrifício do fígado e rins para amenizar os efeitos desse vício maléfico. O médico e pioneiro adventista J. H. Kellogg alertou que uma das funções do fígado é proteger o corpo do perigo de venenos como a nicotina; além disso, o rim também exerce poder de filtrar impurezas (KELLOGG, 1895; 1901). Deus tem poder para nos curar de nossas enfermidades, do envenenamento dos agentes ativos do cigarro, porém temos o livre arbítrio para podermos permanecer no erro e assim, sofreremos as consequências metabólicas de nossas decisões (KELLOGG, 1901, p. 439). E, como veremos adiante, é juntando essas duas relações que o adventismo brasileiro tem, em diversos anos, dado ênfase ao poder viciante da nicotina, a qual precisa de campanhas fortes para ajudar as pessoas a saírem de suas garras. Para debater isso, primeiro vamos abordar a nicotina e seus efeitos para, então, analisar um pouco da história antitabagismo do adventismo brasileiro.

A Nicotina e seus Efeitos

As mitocôndrias foram identificadas por muito tempo como sendo o “motor” da célula, o local onde ocorre a produção de energia que proporciona todo o funcionamento do metabolismo celular. No entanto, as mitocôndrias são muito mais do que isso: elas podem atuar em vários outros processos biológicos como apoptose, autofagia, sinalização redox, homeostase do cálcio e imunidade inata (NIKOLETOPOULOU *et al.*, 2013). Nosso objetivo neste estudo é apresentar evidências recentes sobre os efeitos da inalação de nicotina no metabolismo energético e no ciclo circadiano. Nas últimas décadas, imagens de microscopia eletrônica mostraram que as mitocôndrias podem mudar sua morfologia para criar redes tubulares através da fusão mitocondrial ou até mesmo quebrar por processos de fissão. O equilíbrio entre esses dois processos é muito importante, pois regula o número e o tamanho das mitocôndrias no citoplasma. Isso é conhecido como dinâmica mitocondrial (LIESA; PALACÍN; ZORZANO, 2009).

A dinâmica mitocondrial desempenha um papel importante na formação e distribuição mitocondrial e contribui para a homeostase mitocondrial. A fusão mitocondrial é considerada benéfica, pois está associada a um aumento na função mitocondrial e na produção de ATP. Em contraste, a fissão mitocondrial excessiva parece ser prejudicial, pois está associada à diminuição da função mitocondrial e aumento das



espécies reativas de oxigênio (EROs) (MENG *et al.*, 2021). Mitocôndrias danificadas produzem mais EROs, especialmente o ânion superóxido (SENGUPTA *et al.*, 2016) e peróxido de hidrogênio (HIRSCHHÄUSER *et al.*, 2015), que potencializam a propagação de EROs acionada por mitocôndrias (PARK *et al.*, 2011).

A fissão mitocondrial consiste na divisão de uma mitocôndria em duas organelas separadas. O mediador mestre da fissão mitocondrial é a proteína 1 relacionada à dinamina (DRP1, codificada por DNM1L em humanos), uma GTPase que é recrutada para a membrana externa mitocondrial a partir do citosol por ligação a proteínas adaptadoras do fator de fissão mitocondrial e dinâmica mitocondrial de 49 e 51 kDa proteínas (MiD49/MiD51). Após o recrutamento para a mitocôndria, o DRP1 realiza a fissão por autopolimerização ao redor da membrana mitocondrial externa, onde contrai a organela em um processo que utiliza a hidrólise do GTP. Uma vez montado, o DRP1 é suficiente para realizar a constrição e o corte da membrana (YAPA *et al.*, 2021; KAMERKAR *et al.*, 2018).

A fusão mitocondrial é a união de duas mitocôndrias em uma mitocôndria maior. Eles unem suas membranas externas e depois fundem suas membranas internas. Cada subcompartimento (membrana interna, externa e matriz) se mistura com seu respectivo subcompartimento da outra mitocôndria. Os principais componentes envolvidos na fusão mitocondrial também são membros da família das dinaminas das GTPases – Mitofusina 1 e 2 (MFN1/2) na membrana externa e atrofia óptica 1 (OPA1) na membrana interna. O MFN1/2 facilita a fixação da membrana externa e a subsequente fusão (YAPA *et al.*, 2021; CHANDHOK, *et al.*, 2018).

A morfologia mitocondrial pode variar drasticamente entre células e tecidos, provavelmente uma resposta aos sinais das células e seu ambiente. A desregulação da fissão e fusão resulta em uma rede fragmentada caracterizada por muitas pequenas mitocôndrias arredondadas ou uma rede hiperfundida com mitocôndrias alongadas e altamente conectadas. Essas transições dinâmicas equilibradas são necessárias não apenas para garantir a função mitocondrial, mas também para responder às necessidades celulares, adaptando a rede à disponibilidade de nutrientes e ao estado metabólico da célula (WAI; LANGER, 2016).

O aumento da fusão mitocondrial mediada por mitofusina é frequentemente associado a uma maior eficiência bioenergética. A fissão mitocondrial, por outro lado, está



frequentemente associada à baixa eficiência bioenergética e é controlada pelo DRP1 citosólico, que se monta como oligômeros ao redor do local da fissão (PERNAS; SCORRANO, 2016). Estudos mostram que a privação de nutrientes modula a morfologia mitocondrial, estimulando assim a fusão mitocondrial (RAMBOLD *et al.*, 2015), enquanto a sobrecarga de nutrientes é frequentemente associada à fissão mitocondrial (MOLINA *et al.*, 2009).

O Efeito da Nicotina na Dinâmica Mitocondrial

A nicotina é o principal componente viciante da fumaça do tabaco e, por meio de interações com os receptores nicotínicos de acetilcolina (nAChRs) no sistema nervoso central, a nicotina modula vários genes e vias celulares (WANG *et al.*, 2009). No entanto, já foi descrito que a nicotina pode afetar a cadeia respiratória das mitocôndrias independentemente dos nAChRs (CORMIER *et al.*, 2001). Os receptores nicotínicos de acetilcolina controlam a sobrevivência e proliferação celular e a liberação de citocinas em células não excitáveis. Esses receptores ajudam a regular a formação de poros mitocondriais, bem como a controlar o processo apoptótico induzido por mitocôndrias (LYKHMUS *et al.*, 2014).

Estudos demonstraram que a nicotina induz a fissão mitocondrial através da degradação da mitofusina (MENG *et al.*, 2021; HIRATA *et al.*, 2016) e o desequilíbrio dinâmico mitocondrial e a apoptose através do comprometimento da mitofagia, reprimindo a atividade da catepsina L e ativando o p38 mediado por EROs /JNK (MENG *et al.*, 2021). Além disso, a produção dependente de mitocôndrias de espécies reativas de oxigênio, que desempenha um papel na sinalização celular, também foi associada ao relógio circadiano. Coletivamente, evidências acumuladas indicam que a produção e eliminação de ERO mitocondrial mostram flutuações diurnas, como a fosforilação oxidativa mitocondrial. Além da variação diurna de EROs devido à regulação circadiana da fosforilação oxidativa, parece que o relógio circadiano molecular tem ligações diretas com importantes etapas regulatórias na produção de EROs e no relógio de eliminação (DE GOEDE, *et al.*, 2018).

Dados controversos foram gerados sobre a ação da nicotina nas mitocôndrias, dependendo do tecido alvo. (CORMIER *et al.*, 2001) demonstraram que a nicotina foi



capaz de inibir a geração de espécies reativas de oxigênio em 15,74% no tecido cerebral de ratos, pois a nicotina compete com o NADH no complexo I da cadeia respiratória mitocondrial cerebral e diminui a geração de EROs. Como o complexo I gera ânion superóxido, isso explicaria sua redução.

Por outro lado, a nicotina está associada a um risco aumentado de doença cardiovascular, promovendo hipertensão pulmonar, disfunção endotelial vascular, aumento do estresse oxidativo, inflamação e apoptose (BENOWITZ; FRAIMAN, 2017). Estudos mostram que a exposição à nicotina aumenta a produção de EROs derivados da mitocôndria nos cardiomiócitos. Além disso, a nicotina promove significativamente a fissão mitocondrial mediada por Drp1 e suprime a fusão mediada por mitofusina em cardiomiócitos (MENG *et al.*, 2021).

Vários estudos mostraram que a administração de nicotina aumenta a produção de NADPH oxidase e espécies reativas de oxigênio (EROs) acionadas por mitocôndrias em cardiomiócitos (RAMALINGAM *et al.*, 2021). A exposição materna à nicotina (1 mg de nicotina/kg de peso corporal/dia, por via subcutânea) resultou em inchaço das mitocôndrias dos septos alveolares na prole de 1 a 21 dias (MARITZ; THOMAS, 1994).

A nicotina pode desencadear direta ou indiretamente várias vias de sinalização intracelular, incluindo a via PKC. Além disso, a nicotina tem impacto na variação da concentração de cálcio citosólico, o que pode influenciar a homeostase do cálcio mitocondrial. A homeostase do Ca^{2+} é fundamental para o funcionamento das mitocôndrias e está relacionada com a geração de ATP, ERO e dinâmica mitocondrial (MALIŃSKA *et al.*, 2019). A nicotina eleva $[Ca^{2+}]_i$ em ASMCs por meio de vias de sinais mediadas por $\alpha 7nAChR$ e destaca a possibilidade de que $\alpha 7nAChR$ possa ser considerado um alvo potencial para o tratamento da remodelação das vias aéreas (JIANG *et al.*, 2014).

Parece que a modulação da dinâmica mitocondrial pela nicotina regula o efluxo de Ca^{2+} da mitocôndria através do trocador Na^+/Ca^{2+} para preencher continuamente o RE. Assim, a ativação repetida do nAChR pode aumentar a liberação de cálcio das mitocôndrias (MALIŃSKA *et al.*, 2019).

A doença pulmonar obstrutiva crônica (DPOC) é uma doença inflamatória das vias aéreas caracterizada por diferentes padrões de remodelação das vias aéreas. A diminuição da função pulmonar na DPOC está associada a um aumento do músculo liso brônquico, que é provavelmente a anormalidade mais importante responsável pelo



estreitamento das vias aéreas em resposta a estímulos broncoconstritores. Os mecanismos subjacentes a essa remodelação do músculo liso permanecem pouco claros; e o papel da nicotina neste processo não foi explorado (JIANG *et al.*, 2014).

Relação da Mitocôndria com as Moléculas Circadianas

Os metabolismos energético, oxidativo e antioxidante são coordenados pelo relógio circadiano. Alterações neste mecanismo podem prejudicar a homeostase metabólica (MCGINNIS; YOUNG, 2016). O metabolismo oxidativo mitocondrial no músculo esquelético está sob o controle do relógio circadiano periférico (DE GOEDE *et al.*, 2018). Mudanças no relógio podem desencadear doenças ligadas à função mitocondrial prejudicada, incluindo distúrbios neurodegenerativos, como a doença de Alzheimer (SCHMITT *et al.*, 2018).

Vários estudos propõem que as funções mitocondriais e as alterações morfológicas são dependentes de um relógio circadiano viável. Rev-erba modula a capacidade oxidativa do músculo esquelético, regulando a biogênese mitocondrial e a autofagia (WOLDT *et al.*, 2013). Além disso, os processos de fissão e fusão exibem mudanças diurnas alinhadas com o ciclo claro/escuro. A interrupção do relógio molecular em modelos animais leva à revogação da ritmicidade mitocondrial e à respiração alterada. No entanto, para uma melhor compreensão de como a morfologia mitocondrial e o funcionamento mudam ao longo do dia, são necessários mais experimentos (DE GOEDE *et al.*, 2018).

Além disso, Woldt *et al.* demonstraram que a deleção genética de Rev-erba em camundongos resultou em fissão mitocondrial aumentada e função oxidativa prejudicada e conteúdo mitocondrial. No entanto, o número de mitocôndrias e a capacidade respiratória melhoraram após o tratamento com o vetor expressando REV-ERBa. A superexpressão de REV-ERBa melhorou a respiração mitocondrial *ex vivo* (WOLDT *et al.*, 2013).

Woldt também demonstrou que o conteúdo de DNA mitocondrial era 40% menor no músculo esquelético de camundongos Rev-erba -/- em comparação com irmãos da mesma ninhada, sugerindo um papel regulador do Rev-erba no conteúdo mitocondrial do músculo esquelético.



Efeitos da Nicotina no Sistema Circadiano

Vários estudos sugerem que os efeitos da nicotina podem ser influenciados pelo sistema circadiano (O'HARA *et al.*, 1998). Em um estudo que promoveu a administração de nicotina em roedores, uma dose comparável à produzida por um único cigarro fumado, alterou fortemente a atividade neuronal no núcleo supraquiasmático (SCN), o locus do relógio circadiano em mamíferos (MILLER *et al.*, 1987). Além disso, Morley e Garner (1990) mostraram que a nicotina causava aumento da atividade locomotora na fase clara em ratos, mas não na fase escura.

O REV-ERB α desempenha um papel crucial na regulação da inflamação e lesão pulmonar induzida pela fumaça do cigarro (CS). A deleção específica da célula REV-ERB α exacerbou a patogênese do enfisema/DPOC causada pela exposição ao CS. A observação de camundongos REV-ERB α/β demonstrou o potencial papel anti-inflamatório de REV-ERB α/β em células do epitélio pulmonar (WANG *et al.*, 2021).

A alteração do relógio pulmonar por agentes ambientais e fumaça de tabaco pode ter repercussões na fisiopatologia da DPOC e suas exacerbações (SUNDAR *et al.*, 2015). A exposição à nicotina contribui para a expressão alterada de genes do relógio molecular circadiano nos pulmões de camundongos, o que pode ter repercussões nas funções celulares e biológicas do pulmão (KHAN *et al.*, 2019).

A expressão do gene Rev-erb α nos tecidos pulmonares foi aumentada em camundongos expostos à nicotina, sugerindo que a exposição à nicotina induz alterações na expressão do gene do relógio pulmonar (KHAN *et al.*, 2019). Um estudo no modelo murino mostrou que a nicotina pode afetar a regulação transcricional de Rev-erb α , interrompendo assim a ritmicidade circadiana pulmonar que pode desempenhar um papel importante na fisiopatologia pulmonar induzida pela nicotina (VASU *et al.*, 2009).

Pacientes com doenças pulmonares obstrutivas apresentam ritmos circadianos anormais na função pulmonar. A exposição à fumaça do cigarro alterou a expressão do gene do relógio e reduziu a atividade locomotora, interrompendo os relógios centrais e periféricos e aumentando a inflamação pulmonar, causando enfisema em camundongos (HWANG *et al.*, 2014).



O Antibabagismo Adventista Brasileiro: Foco na Nicotina

Lideradas principalmente por Alcides Campolongo (São Paulo) e Sesóstris César (Rio Grande do Sul), iniciativas relacionadas com o alerta aos malefícios do tabaco e do álcool se tornaram constantes no meio adventista do sétimo dia no Brasil. Como parte da atuação, Alcides Campolongo esclareceu que, em 1961, durante os meses de outubro e novembro, foram realizadas “134 palestras e sermões sobre alcoolismo, tabagismo e temperança; 25 concursos de oratória pró-temperança; 120 jovens prepararam teses e fizeram brilhante apresentação das mesmas” (CAMPOLONGO, 1962, p. 19).

Os eventos contavam com especialistas na área da saúde e atraíam muitas pessoas que não pertenciam à denominação. A exibição constante nas palestras e campanhas do filme *Um em 20.000*, que apresentava uma cirurgia em decorrência do uso de tabaco, tornou-se um símbolo e causava o impacto necessário para que muitos abandonassem o vício. Junto a Alcides Campolongo, uma equipe de membros da Igreja Adventista do Sétimo Dia (IASD) auxiliou na realização dessas campanhas, destacando-se os médicos Carlos Schwantes, que divulgou o trabalho pelas rádios Tupi e Difusora, em São Paulo, e Ajax Silveira, que, sem dúvida, se tornou um ícone da temperança entre os membros, chegando a apresentar palestras antialcoólicas na televisão (CAMPOLONGO, 1963, p. 16).

Em outros estados, a temperança também passou a ser enfatizada. Em Curitiba (PR), os adventistas realizaram em 1962 uma campanha antialcoólica fazendo uso de faixas alusivas nas principais ruas da cidade. O evento, que contou com o apoio do Corpo de Bombeiros e do Departamento de Trânsito, foi anunciado com destaque pela mídia (VALLE, 1963a, p. 23). Além disso, no ano seguinte (1963) foi realizado um concurso de oratória sobre o tema do tabagismo e o álcool e feita a distribuição de revistas *Alerta* (revista de temperança da denominação) em quartéis, escolas e fábricas, na capital e no interior do estado (VALLE, 1963b, p. 21). No mesmo ano, em Ijuí (RS) o assunto foi também tema de congresso (BOGER, 1963, p. 25).

O grande empreendimento na questão de temperança foi o desenvolvimento do curso “Como deixar de fumar em 5 dias”, realizado no Rio Grande do Sul sob a responsabilidade do Pr. Sesóstris César. O primeiro curso, que se realizou de 11 a 16 de novembro de 1963, foi descrito por ele nas seguintes palavras:



Com grande repercussão realizou-se nesta cidade um curso inédito na América do Sul – como deixar de fumar. Cento e quarenta pessoas se inscreveram nos primeiros dias, e mais de 50 inscreveram-se nos últimos dias, por haverem recebido a notícia tarde. As aulas foram ministradas na Soc. De Engenharia. Tomaram parte o Prof. Sesóstris César, Diretor do Departamento de Temperança da Associação Adventista, o Dr. Jurandy Barcelos da Silva, Presidente da Associação antialcoólica, o jornalista Fernando Worm, o Prof. Ronaldo Lehembauer, e o Dr. Nelson Pôrto. [...] O plano de Terapia em Grupo foi tão eficaz que em apenas 5 dias, aproximadamente 100 pessoas abandonaram o fumo. Muitos estão esperando que se inicie outro curso para assistirem. [...] O curso alcançou a elite. Advogados, Veterinários, Dentistas, Funcionários federais, estaduais e municipais, senhoras da sociedade, estudantes, professores, militares graduados, bancários, industriais, comerciantes e grande número de comerciários (CÉSAR, 1964, p. 26).

Pouco tempo depois, o mesmo curso foi realizado também em São Paulo por Alcides Campolongo, que obteve expressivo êxito. Contando com o auxílio da Companhia Municipal de Transportes Coletivos (CMTC), que propagou os cartazes e volantes em suas conduções coletivas, o segundo curso realizado obteve a marca de cerca de 400 pessoas presentes a cada noite no auditório da Escola Normal Caetano de Campos. Por volta de 250 pessoas abandonaram o vício do tabaco. Em pouco tempo, o programa se alastrou pelo país, e atraiu a atenção de muitas pessoas para as realizações dos adventistas do sétimo dia (CAMPOLONGO, 1964, p. 14).

Impulsionados pela ênfase no assunto da temperança, o Dr. Ajax da Silveira criou em abril de 1962 a Escola de Recuperação de Alcoólatras — trabalho que se tornou referência no Brasil. Em menos de um ano, a escola atingiu o expressivo número de cerca de 100 pessoas recuperadas do vício. O sucesso tornou-se a justificativa necessária para expandir a ideia para outros lugares, alcançando no ano de 1974 o número de 18 escolas somente no estado de São Paulo (CAMPOLONGO, 1963, p. 16).

Além desse benefício, o poder municipal manteve no Viaduto Pedroso, em São Paulo, um ambulatório para recuperação de alcoólatras sob a supervisão do Dr. Ajax Silveira, que, em decorrência desse trabalho, recebeu em 1977, da Câmara Municipal de São Paulo, um diploma de reconhecimento por seus serviços e a medalha Anchieta, condecoração dada aos ilustres cidadãos paulistanos (MELO, 1974, p. 25). Em 1979, já possuíam 70 escolas de recuperação de alcoólatras e ambicionaram possuir uma em cada distrito pastoral (BRITO, 1977, p. 32).



O enfoque adventista em campanhas de temperança (principalmente contra o fumo e o álcool) e a periodicidade com que se realizavam os cursos “Como deixar de fumar” permitiram expandir a imagem da igreja para diversas localidades e entre camadas representativas da sociedade. Seguindo essa tendência, os membros locais desenvolveram estruturas auxiliares a essas campanhas que se perpetuaram nas Escolas de Recuperação de Alcoólatras e Fumantes.

Referências

BENOWITZ, N. L.; FRAIMAN, J. B. Cardiovascular effects of electronic cigarettes. **Nat Rev Cardiol**, v. 14, n. 8, p. 447-456.

BOGER, J. Congresso pró-temperança em Ijuí. **Revista Adventista**, outubro de 1963, p. 25.

BRITO, A. G. Dr. Ajax Silveira homenageado pela Câmara de Vereadores de São Paulo. **Revista Adventista**, dezembro de 1977, p. 32.

CAMPOLONGO, A. Temperança na Paulista em 1961. **Revista Adventista**, setembro de 1962, p. 19.

CAMPOLONGO, A. Monumental campanha pró-temperança na Associação Paulista. **Revista Adventista**, setembro de 1963, p. 16.

CAMPOLONGO, A. Total êxito o segundo curso: “Como Deixar de Fumar em 5 Dias”, em São Paulo. **Revista Adventista**, outubro de 1964, p. 14.

CÉSAR, S. Plano de 5 dias. **Revista Adventista**, março de 1964, p. 26.

CHANDHOK, G.; LAZAROU, M.; NEUMANN, B. Structure, function, and regulation of mitofusin-2 in health and disease. **Biol Rev Camb Philos Soc**, v. 93, n. 2, p. 933-949, 2018.

CORMIER, A.; MORIN, C.; ZINI, R.; TILLEMENT, J. P.; LAGRUE, G. In vitro effects of nicotine on mitochondrial respiration and superoxide anion generation. **Brain Res**, v. 900, n. 1, p. 72-79, 2001.

DE GOEDE, P.; WEFERS, J.; BROMBACHER, E. C.; SCHRAUWEN, P.; KALSBECK, A. Circadian rhythms in mitochondrial respiration. **J Mol Endocrinol**, v. 60, n. 3, p. R115-R130, 2018.

HIRATA, N.; YAMADA, S.; ASANAGI, M.; SEKINO, Y.; KANDA, Y. Nicotine induces mitochondrial fission through mitofusin degradation in human multipotent embryonic carcinoma cells. **Biochem Biophys Res Commun**, v. 470, n. 2, p. 300-305, 2016.



HIRSCHHÄUSER, C.; BORNBAUM, J.; REIS, A.; BÖHME, S.; KALUDERCIC, N.; MENABÒ, R.; DI LISA, F.; BOENGLER, K.; SHAH, A. M.; SCHULZ, R.; SCHMIDT, H. H. NOX4 in mitochondria: yeast two-hybrid-based interaction with complex i without relevance for basal reactive oxygen species? **Antioxid Redox Signal**, v. 23, n. 14, p. 1106-1112, 2015.

HWANG, J. W.; SUNDAR, I. K.; YAO, H.; SELIX, M. T.; RAHMAN, I. Circadian clock function is disrupted by environmental tobacco/cigarette smoke, leading to lung inflammation and injury via a SIRT1-BMAL1 pathway. **FASEB J**, v. 28, n. 1, p. 176-194, 2014.

JIANG, Y.; DAI, A.; ZHOU, Y.; PENG, G.; HU, G.; LI, B.; SHAM, J. S.; RAN, P. Nicotine elevated intracellular Ca^{2+} in rat airway smooth muscle cells via activating and up-regulating $\alpha 7$ -nicotinic acetylcholine receptor. **Cell Physiol Biochem**, v. 33, n. 2, p. 389-401, 2014.

KAMERKAR, S. C.; KRAUS, F.; SHARPE, A. J.; PUCADYIL, T. J.; RYAN, M. T. Dynamin-related protein 1 has membrane constricting and severing abilities sufficient for mitochondrial and peroxisomal fission. **Nat Commun**, v. 9, n. 1, p. 5239, 2018.

KELLOGG, J. H. **Boletim da Conferência Geral**, v. 1, 11 de fevereiro de 1895, p. 91, parágrafo 8.

KELLOGG, J. H. **Boletim da Conferência Geral**, v. 4, 1º de abril de 1901, p. 494, parágrafo 7.

KHAN, N. A.; YOGESWARAN, S.; WANG, Q.; MUTHUMALAGE, T.; SUNDAR, I. K.; RAHMAN, I. Waterpipe smoke and e-cigarette vapor differentially affect circadian molecular clock gene expression in mouse lungs. **PLoS One**, v. 14, n. 2, p. e0211645, 2019.

LIESA, M.; PALACÍN, M.; ZORZANO, A. Mitochondrial dynamics in mammalian health and disease. **Physiol Rev**, v. 89, n. 3, p. 799-845, 2009.

LYKHMUS, O.; GERGALOVA, G.; KOVAL, L.; ZHMAK, M.; KOMISARENKO, S.; SKOK, M. Mitochondria express several nicotinic acetylcholine receptor subtypes to control various pathways of apoptosis induction. **Int J Biochem Cell Biol**, v. 53, p. 246-252, 2014.

MALIŃSKA, D.; WIĘCKOWSKI, M. R.; MICHALSKA, B.; DRABIK, K.; PRILL, M.; PATALAS-KRAWCZYK, P.; WALCZAK, J.; SZYMAŃSKI, J.; MATHIS, C.; VAN DER TOORN, M.; LUETTICH, K.; HOENG, J.; PEITSCH, M. C.; DUSZYŃSKI, J.; SZCZEPANOWSKA, J. Mitochondria as a possible target for nicotine action. **J Bioenerg Biomembr**, v. 51, n. 4, p. 259-276, 2019.

MARITZ, G. S.; THOMAS, R. A. The influence of maternal nicotine exposure on the interalveolar septal status of neonatal rat lung. **Cell Biol Int**, v. 18, n. 7, p. 747-757, 1994.

MCGINNIS, G. R.; YOUNG, M. E. Circadian regulation of metabolic homeostasis: causes and consequences. **Nat Sci Sleep**, v. 8, p. 163-180, 2016.



MELO, D. S. Escola de recuperação de alcoólatras. **Revista Adventista**, março de 1974, p. 25.

MENG, T. T.; WANG, W.; MENG, F. L.; WANG, S. Y.; WU, H. H.; CHEN, J. M.; ZHENG, Y.; WANG, G. X.; ZHANG, M. X.; LI, Y.; SU, G. H. Nicotine causes mitochondrial dynamics imbalance and apoptosis through ros mediated mitophagy impairment in cardiomyocytes. **Front Physiol**, v. 12, p. 650055, 2021.

MILLER, J. D.; MURAKAMI, D. M.; FULLER, C. A. The response of suprachiasmatic neurons of the rat hypothalamus to photic and nicotinic stimuli. **J Neurosci**, v. 7, n. 4, p. 978-986, 1987

MOLINA, A. J.; WIKSTROM, J. D.; STILES, L.; LAS, G.; MOHAMED, H.; ELORZA, A.; WALZER, G.; TWIG, G.; KATZ, S.; CORKEY, B. E.; SHIRIHAI, O. S. Mitochondrial networking protects beta-cells from nutrient-induced apoptosis. **Diabetes**, v. 58, n. 10, p. 2303-2315, 2009.

MORLEY, B. J.; GARNER, L. Light-dark variation in response to chronic nicotine treatment and the density of hypothalamic alpha-bungarotoxin receptors. **Pharmacol Biochem Behav**, v. 37, n. 2, p. 239-245, 1990.

NIKOLETOPOULOU, V.; MARKAKI, M.; PALIKARAS, K.; TAVERNARAKIS, N. Crosstalk between apoptosis, necrosis and autophagy. **Biochim Biophys Acta**, v. 1833, n. 12, p. 3448-3459, 2013.

O'HARA, B. F.; EDGAR, D. M.; CAO, V. H.; WILER, S. W.; HELLER, H. C.; KILDUFF, T. S.; MILLER, J. D. Nicotine and nicotinic receptors in the circadian system. **Psychoneuroendocrinology**, v. 23, n. 2, p. 161-173, 1998.

PARK, J.; LEE, J.; CHOI, C. Mitochondrial network determines intracellular ROS dynamics and sensitivity to oxidative stress through switching inter-mitochondrial messengers. **PLoS One**, v. 6, n. 8, p. e23211, 2011.

PERNAS, L.; SCORRANO, L. Mito-morphosis: mitochondrial fusion, fission, and cristae remodeling as key mediators of cellular function. **Annu Rev Physiol**, v. 78, p. 505-531, 2016.

RAMALINGAM, A.; BUDIN, S. B.; MOHD FAUZI, N.; RITCHIE, R. H.; ZAINALABIDIN, S. Targeting mitochondrial reactive oxygen species-mediated oxidative stress attenuates nicotine-induced cardiac remodeling and dysfunction. **Sci Rep**, v. 11, n. 1, p. 13845, 2021.

RAMBOLD, A. S.; COHEN, S.; LIPPINCOTT-SCHWARTZ, J. Fatty acid trafficking in starved cells: regulation by lipid droplet lipolysis, autophagy, and mitochondrial fusion dynamics. **Dev Cell**, v. 32, n. 6, p. 678-692, 2015.

FOLKENBERG, R. S. **Declaração sobre fumo e tabaco**. Associação Geral em Utrecht, Holanda, de 29 de junho a 8 de julho de 1995.

SCHMITT, K.; GRIMM, A.; DALLMANN, R.; OETTINGHAUS, B.; RESTELLI, L. M.; WITZIG, M.; ISHIHARA, N.; MIHARA, K.; RIPPERGER, J. A.; ALBRECHT, U.; FRANK, S.; A. BROWN, S.;



ECKERT, A. Circadian Control of DRP1 Activity Regulates Mitochondrial Dynamics and Bioenergetics. **Cell Metab**, v. 27, n. 3, p. 657-666.e655, 2018.

SENGUPTA, S.; YANG, G.; O'DONNELL, J. C.; HINSON, M. D.; MCCORMACK, S. E.; FALK, M. J.; LA, P.; ROBINSON, M. B.; WILLIAMS, M. L.; YOHANNES, M. T.; POLYAK, E.; NAKAMARU-OGISO, E.; DENNERY, P. A. The circadian gene Rev-erb α improves cellular bioenergetics and provides preconditioning for protection against oxidative stress. **Free Radic Biol Med**, v. 93, p. 177-189, 2016.

SUNDAR, I. K.; YAO, H.; SELIX, M. T.; RAHMAN, I. Circadian molecular clock in lung pathophysiology. **Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol**, v. 309, n. 10, p. L1056-1075, 2015.

VALLE, A. S. Campanha anti-alcoolica na Associação Paranaense. **Revista Adventista**, janeiro de 1963a, p. 23.

VALLE, A. S. Campanha de temperança no Paraná. **Revista Adventista**, junho de 1963b, p. 21.

VASU, V. T.; CROSS, C. E.; GOHIL, K. Nr1d1, an important circadian pathway regulatory gene, is suppressed by cigarette smoke in murine lungs. **Integr Cancer Ther**, v. 8, n. 4, p. 321-328, 2009.

WAGGONER, E. J. **The Present Truth**, 27 de janeiro de 1898, p. 54.

WAGGONER, E. J. **The Present Truth**, 7 de junho de 1894, p. 356.

WAI, T.; LANGER, T. Mitochondrial Dynamics and Metabolic Regulation. **Trends Endocrinol Metab**, v. 27, n. 2, p. 105-117, 2016.

WANG, H.; YU, M.; OCHANI, M.; AMELLA, C. A.; TANOVIC, M.; SUSARLA, S.; LI, J. H.; YANG, H.; ULLOA, L.; AL-ABED, Y.; CZURA, C. J.; TRACEY, K. J. Nicotinic acetylcholine receptor alpha7 subunit is an essential regulator of inflammation. **Nature**, v. 421, n. 6921, p. 384-388, 2003.

WANG, J.; KIM, J. M.; DONOVAN, D. M.; BECKER, K. G.; LI, M. D. Significant modulation of mitochondrial electron transport system by nicotine in various rat brain regions. **Mitochondrion**, v. 9, n. 3, p. 186-195, 2009.

WANG, Q.; SUNDAR, I. K.; LUCAS, J. H.; MUTHUMALAGE, T.; RAHMAN, I. Molecular clock REV-ERB α regulates cigarette smoke-induced pulmonary inflammation and epithelial-mesenchymal transition. **JCI Insight**, v. 6, n. 12, 2021.

WHITAKER, L. A. Faith and medicine. **Adventist Review and Sabbath Herald**, 9 de outubro de 1856, p. 182.

WHITE, T. Effects of smoking tobacco. **Adventist Review and Sabbath Herald**, 30 de maio de 1865, p. 206.

WHITE, T. Tobacco-using. **Adventist Review and Sabbath Herald**, 17 de maio de 1864, p. 198.



WHITE, E. G. **Conselhos sobre regime alimentar**. Ellen G. White State, 2-13. p. 18, 48-49.

WOLDT, E.; SEBTI, Y.; SOLT, L. A.; DUHEM, C.; LANCEL, S.; EECKHOUTE, J.; HESSELINK, M. K.; PAQUET, C.; DELHAYE, S.; SHIN, Y.; KAMENECKA, T. M.; SCHAART, G.; LEFEBVRE, P.; NEVIÈRE, R.; BURRIS, T. P.; SCHRAUWEN, P.; STAELS, B.; DUEZ, H. Rev-erb- α modulates skeletal muscle oxidative capacity by regulating mitochondrial biogenesis and autophagy. **Nat Med**, v. 19, n. 8, p. 1039-1046, 2013.

WHO. World Health Organization. **Tobacco**. Disponível em: <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/tobacco>. Acesso em: 19 nov. 2022.

YAPA, N. M. B.; LISNYAK, V.; RELJIC, B.; RYAN, M. T. Mitochondrial dynamics in health and disease. **FEBS Lett**, v. 595, n. 8, p. 1184-1204, 2012.