

UNIVERSIDADE FEDERAL RURAL DE PERNAMBUCO
DEPARTAMENTO DE BIOLOGIA
CURSO DE LICENCIATURA PLENA EM CIÊNCIAS BIOLÓGICAS



**EFEITOS DA MELATONINA SOBRE O FÍGADO E RINS DA PROLE DE RATAS
SUBMETIDAS AO CONSUMO CRÔNICO DE ÁLCOOL DURANTE A GESTAÇÃO E
LACTAÇÃO**

YASMIM BARBOSA DOS SANTOS

RECIFE

2021

YASMIM BARBOSA DOS SANTOS

**EFEITOS DA MELATONINA SOBRE O FÍGADO E RINS DA PROLE DE RATAS
SUBMETIDAS AO CONSUMO CRÔNICO DE ÁLCOOL DURANTE A GESTAÇÃO E
LACTAÇÃO**

Monografia apresentada ao Curso de Licenciatura
Plena em Ciências Biológicas/UFRPE como
requisito parcial para obtenção do grau de
Licenciado em Ciências Biológicas.

Orientadora: Prof^a Dr^a Valéria Wanderley Teixeira

RECIFE

2021

Dados Internacionais de Catalogação na Publicação
Universidade Federal Rural de Pernambuco
Sistema Integrado de Bibliotecas
Gerada automaticamente, mediante os dados fornecidos pelo(a) autor(a)

- S237e Santos, Yasmim Barbosa dos
Efeitos da melatonina sobre o fígado e rins da prole de ratas submetidas ao consumo crônico de álcool durante a gestação e lactação / Yasmim Barbosa dos Santos. - 2021.
47 f. : il.
- Orientadora: Valeria Wanderley Teixeira.
Coorientadora: Rebeka da Costa Alves.
Inclui referências.
- Trabalho de Conclusão de Curso (Graduação) - Universidade Federal Rural de Pernambuco,
Licenciatura em Ciências Biológicas, Recife, 2021.
1. Ratas. 2. Antioxidante. 3. Alcoolismo. 4. Prole. 5. Radicais livre. I. Teixeira, Valeria Wanderley, orient.
II. Alves, Rebeka da Costa, coorient. III. Título

YASMIM BARBOSA DOS SANTOS

**EFEITOS DA MELATONINA SOBRE O FÍGADO E RINS DA PROLE DE RATAS
SUBMETIDAS AO CONSUMO CRÔNICO DE ÁLCOOL DURANTE A GESTAÇÃO E
LACTAÇÃO**

Comissão Avaliadora:

Profª Drª Valéria Wanderley Teixeira – UFRPE
Orientadora

Prof. Dr. Álvaro Aguiar Coelho Teixeira - UFRPE
Titular

Doutorando Érique Ricardo Alves - UFRPE
Titular

Doutoranda Lais Caroline da Silva Santos - UFRPE
Suplente

RECIFE
2021

AGRADECIMENTOS

Inicialmente, direciono meus agradecimentos a Deus, pois sem Ele nada disso seria possível. Agradeço por sempre ter me dado forças nos momentos difíceis para que eu nunca desistisse dos meus objetivos e me esforçasse cada vez mais, mesmo quando o medo tomava conta de mim.

Agradeço aos meus pais, Marcos e Fabiana, pelo incentivo e apoio para que eu me dedicasse sempre aos estudos. Ao meu pai por me ajudar tanto antes e durante o período do curso, fazendo de tudo para que eu conseguisse concluir o pré-vestibular, por não titubear em custear o que fosse necessário e posteriormente me auxiliando com o transporte até a universidade. Espero estar retribuindo com minha dedicação e esforço tudo que um dia fizeram por mim

Agradeço muito ao meu amor, Charlesson, por estar sempre ao meu lado. Com todo seu carinho me apoiando nos momentos mais difíceis, tem sido uma pessoa essencial durante toda a minha caminhada nesse curso. Muitas vezes acreditando mais em mim do que eu mesma, me suportando nos instantes de desespero e me fazendo seguir em frente mostrando que sou capaz de qualquer coisa. Obrigada, meu amor, por todas as palavras, pela compreensão, pelo incentivo, pelo ombro amigo, por estar presente, por fazer eu me sentir gigante quando eu me sentia nada, você foi muito especial nesse período e continua sendo.

Agradeço aos amigos que ganhei nessa trajetória, Josivan, Isabela, Patrícia, Ceça, Daianete, Paulo, Rodrigo e todos os demais da Ib3, pelos momentos de descontração e alegria durante esses 4 anos.

Agradeço ao meu amigo Bruno que iniciou junto a mim no laboratório compartilhando comigo seu aprendizado, me ajudando e aprendendo juntos.

Agradeço muito a todos do laboratório, Ismaella, Erique, Rebeqa, Laís, Marina, Anthony, Paloma e Clovis que me ajudaram demais, me diverti e acima de tudo aprendi muito com vocês! Obrigada por me ensinar tanto e estarem sempre dispostos a me ajudar, vocês são incríveis! Acreditem! Laís e Marina com suas dicas e ajudas nas eutanásias, Clovis por me ajudar com muita coisa nesse trabalho,

Paloma por trabalhar comigo durante o experimento e dividir comigo os finais de semana, Rebeka por compartilhar muito conhecimento comigo durante o seu trabalho, Erique e Ismaella com toda sua sabedoria e experiência, aprendi muito com todos vocês!

Os meus sinceros agradecimentos a minha Orientadora Prof^a Dr^a Valéria Wanderley e ao Prof^o Dr^o Álvaro Aguiar por me darem a oportunidade de fazer parte do LABEMOVI, por me ensinarem com tanta maestria, pelas correções sempre necessárias e por me inspirarem como professores. Muito obrigada pela confiança!

Agradeço também a técnica do biotério, Renata, pelo auxílio e por sanar minhas dúvidas quando surgiam.

Agradeço a Universidade Federal Rural de Pernambuco pelo acolhimento no curso de Ciências Biológicas e pelo auxílio financeiro com a bolsa de PIBIC/UFRPE.

Todos foram importantes nesse trajeto e é com o coração cheio de alegria e alívio que finalizo mais uma etapa na minha vida, não foi fácil, mas tudo foi necessário para que hoje eu estivesse aqui e que cada pessoa especial entrasse no meu caminho.

SUMÁRIO

Lista de Tabelas	7
Lista de Figuras	7
Resumo	8
I. Fundamentação Teórica	9
1.1 Alcoolismo e suas consequências	9
1.2 Metabolismo do álcool	11
1.3 Efeito do álcool sobre os rins e fígado	12
1.4 Efeito do álcool na lactação e no desenvolvimento embrionário e fetal	17
1.5 Melatonina e seu papel antioxidante	21
II. Resumo/Abstract	24
III. Introdução	25
IV. Material e Métodos	27
V. Resultados	30
VI. Discussão	36
VII. Conclusão	38
VIII. Referências Bibliográficas	39

LISTA DE TABELAS

Tabela 1: Média \pm desvio padrão do percentual do parênquima lobular e não lobular no fígado dos animais aos 30 dias de vida 35

Tabela 2: Média \pm desvio padrão do diâmetro do glomerular (DG), volume do glomérulo (VG), diâmetro (DCB), volume (VCB) da cápsula de Bowman nos rins dos animais aos 30 dias de vida..... 35

LISTA DE FIGURAS

Figura 1: Peso dos filhotes ao nascimento. Médias seguidas pela mesma letra nas linhas não diferem significativamente pelo teste Anova one-way com post hoc de Tukey ($p < 0,05$) 32

Figura 2: Comprimento dos filhotes ao nascimento. Médias seguidas pela mesma letra nas linhas não diferem significativamente pelo teste Anova one-way com post hoc de Tukey ($p < 0,05$) 32

Figura 3: Fígado dos animais aos 30 dias de vida. (A-B) – Controle; (C-D) – Álcool e (E-F) – Álcool + Mel. Setas longas- veia centrolobular; Setas curtas – cordões de hepatocitos; Asterisco – ducto bilífero; Ponta de setas – sinusoides; Setas tracejadas – congestão da veia centrolobular; Setas brancas – hepatocitos apresentando esteatose. H.E. 33

Figura 4: Rins dos animais aos 30 dias de vida. (A-B) – Controle; (C-D) – Álcool e (E-F) – Álcool + Mel. Setas longas – capsula de Bowman; Asterisco – glomérulo; Setas tracejadas – congestão cortical; Setas curtas – ausência do espaço subcapsular. H.E. 34

RESUMO

O alcoolismo ou Síndrome de Dependência do Álcool (SDA) é considerado uma doença que é adquirida através da ingestão constante do álcool e que inclui muitos fatores para seu desenvolvimento. Em âmbito global, aproximadamente 10% das mulheres consomem álcool durante a gestação, enquanto que essa prevalência nas américas é de 11,2%. Durante o metabolismo do álcool são liberadas espécies reativas de oxigênio que afetam as células e tecidos. De forma que, a ingestão crônica de etanol produz uma variedade de modificações sistêmicas e está associada ao desenvolvimento de muitas doenças, afetando também diversos órgãos como fígado e rins. O consumo durante o período gestacional pode desencadear diversos efeitos deletérios ao feto ou embrião, esses impactos teratogênicos são conhecidos como Desordens do Espectro Alcoólico Fetal (DEAF) e são considerados como o problema mais trágico resultante do alcoolismo. Uma alternativa para compensar os danos por radicais livres nos órgãos é o uso de antioxidantes, como a melatonina, que além de reduzir os danos por radicais livres e estimular a atuação das enzimas antioxidantes, diminui a oxidação hepática e protege os DNAs nuclear e mitocondrial da degradação. Sendo assim, o presente trabalho teve como objetivo avaliar se a melatonina exógena administrada durante a gestação e lactação pode prevenir os efeitos deletérios produzidos pelo álcool na prole de ratas. Para isso foram utilizadas 30 ratas albinas (*Rattus norvegicus albinus*), com 90 dias de idade procedentes do Biotério do Departamento de Morfologia e Fisiologia Animal, da Universidade Federal Rural de Pernambuco (UFRPE). Após um período de adaptação de sete dias, as fêmeas que apresentaram três ciclos estrais consecutivos regulares foram selecionadas para o acasalamento e separadas para o experimento, com a finalidade de formar os três grupos com a prole das matrizes utilizadas no experimento (I- Filhotes de ratas que não receberam álcool durante a prenhez e lactação, II- Filhotes de ratas submetidas ao consumo crônico de álcool durante a gestação e lactação e III- Filhotes de ratas submetidas ao consumo crônico de álcool e tratadas simultaneamente com melatonina durante a gestação e lactação). Os animais foram eutanasiados com 30 dias de vida, para coleta dos fígados e rins. Os órgãos foram fixados em formol tamponado e passaram pelo processamento histológico de rotina e para obtenção dos resultados foram realizadas análises morfométricas e histopatológicas. Os resultados constatados foram a redução significativa do peso e comprimento ao nascimento, dos filhotes cujo as matrizes receberam apenas álcool (grupo II), o fígado dos animais do grupo II também apresentaram parênquima hepático com congestão de veia porta e centrolobular, esteatose, além da redução significativa do parênquima lobular e aumento do não lobular, já os demais grupos não apresentaram alterações neste órgão. Os rins dos animais dos grupos I e III demonstraram estar bem preservados, entretanto nos animais do grupo II foram observadas a presença de áreas de congestão na cortical e corpúsculos com ausência do espaço subcapsular além da redução significativa dos diâmetros e volumes do glomérulo e da cápsula de Bowman. Dessa forma, a melatonina atuou positivamente interferindo e amenizando os efeitos danosos que o etanol exerceu sobre o fígado, rins, peso e comprimento da prole cujas matrizes foram submetidas ao consumo crônico de álcool.

Palavras-chave: ratas; antioxidante; alcoolismo; prole; radicais livres.

1 **FUNDAMENTAÇÃO TEÓRICA**

3 **Alcoolismo e suas consequências**

4 O etanol é uma pequena molécula, solúvel em água e em lipídios, constituída
5 por dois carbonos e um grupo hidroxilo, tendo como fórmula química $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{OH}$,
6 este composto tem uma apresentação líquida, variando de cor transparente a escuro
7 quase opaco, sendo a administração por via oral (LIEBER; ABITTAN, 1999; VIEIRA,
8 2012). É considerado uma droga lícita que tem seu uso difundido em quase todo o
9 mundo (GRINFELD, 2009). A princípio, as bebidas possuíam um baixo índice
10 alcóolico, pois dependiam do processo de fermentação, todavia com o surgimento
11 da destilação, que foi na Idade Média introduzido pelos árabes na Europa, houve a
12 criação de novos tipos de bebidas alcóolicas, na época sendo consideradas como
13 medicamentos para doenças, porém a partir da Revolução Industrial intensificou-se
14 a oferta deste tipo de bebida e em consequência o seu consumo (OLIVEIRA *et al.*,
15 2012).

16 De acordo com a Organização Mundial de Saúde (OMS) (2018) o álcool é uma
17 substância psicoativa com propriedades que causam dependência, e tem sido
18 bastante utilizado em muitas culturas durante os séculos, mesmo seu uso sendo
19 nocivo por possuir uma grande influência no desencadeamento de doenças.

20 Segundo Carneiro *et al.* (2005) o alcoolismo é uma doença primária, que pode
21 ser adquirida em decorrência da ingestão de álcool por vários anos, na qual alguns
22 fatores podem interferir na sua manifestação, como por exemplo, a predisposição
23 genética, a constituição psíquica do indivíduo e o contexto sociocultural e
24 económico.

25 O alcoolismo também é conhecido como Síndrome de Dependência do Álcool
26 (SDA), a qual é vista clinicamente caracterizando-se por sinais e sintomas
27 comportamentais, fisiológicos e cognitivos, em que o uso do álcool alcança uma
28 grande prioridade na vida de um indivíduo e as demais atividades passam a ficar em
29 segundo plano (LARANJEIRA; REIS, 2009). A SDA é um transtorno que se adquire
30 ao longo da vida e que depende da interação de fatores biológicos e culturais
31 (GIGLIOTTI; BESSA, 2004).

32 Segundo a OMS (2018) cerca de 3 milhões de mortes por ano, no mundo,
33 resultam do uso nocivo do álcool, o equivalente a 5,3% de todas as mortes. Só no
34 Brasil, em 2016, o consumo do álcool teve ligação com 69,5% e 42,6% dos índices
35 de cirrose hepática, 36,7% e 23% dos acidentes de trânsito e 8,7% e 2,2% dos
36 índices de câncer (entre homens e mulheres, respectivamente), as consequências
37 do consumo excessivo de álcool também afetam a sociedade tanto de forma direta
38 como indireta, aumentando os custos em mecanismos do sistema de saúde,
39 previdenciário, perda de produtividade do trabalho, desemprego, etc.

40 Ainda de acordo com a OMS em 2016, 4,2% da população brasileira faz abuso
41 ou é dependente do álcool, estando à maioria entre os homens com 6,9% e as
42 mulheres o equivalente a 1,6%. Logo, o alcoolismo é considerado um grave
43 problema de saúde pública atualmente no Brasil, assim como em vários outros
44 países (SILVA, *et al.*, 2009).

45 Dessa forma, de acordo com Larato (1972); Tirapelli *et al.* (2001) a ingestão
46 crônica de etanol produz uma variedade de modificações sistêmicas, incluindo
47 cirrose hepática, hipoproteïnemia, ascite, anemia macrocítica, alterações
48 neurológicas e deficiências vitamínicas. No trato gastrointestinal, o álcool também é
49 capaz de afetar vários órgãos como esôfago, estômago, intestino delgado, pâncreas
50 e fígado (TIRAPELLI *et al.*, 2001). O consumo de etanol favorece a aquisição e
51 replicação da hepatite C, o álcool pode associar-se ao vírus C, acelerando a fibrose,
52 além de aumentar o risco de cirrose e carcinoma hepatocelular (MINCIS; MINCIS,
53 2011).

54 O álcool viabiliza a má absorção, intensifica a anorexia, estimula o
55 hipermetabolismo, o estresse oxidativo e maior excreção urinária de micronutrientes
56 hidrossolúveis, e como consequência, ocorre o desenvolvimento de anemia,
57 esteatose hepática, pelagra, aterosclerose e imunossupressão (DOMINGUES *et al.*,
58 2009). Dessa forma, o álcool pode ser causa tanto de desnutrição primária, pelo fato
59 de deslocar os nutrientes da dieta, como de desnutrição secundária, por ser
60 responsável pela má absorção e agressão celular decorrentes de sua citotoxicidade
61 direta (DOMINGUES *et al.*, 2009). O consumo excessivo de álcool está associado
62 ao desenvolvimento de muitas doenças que podem levar à óbito, como doenças
63 cardiovasculares, diabetes, câncer (CAO *et al.*, 2015).

64

65 **Metabolismo do álcool**

66 O álcool age como elemento tóxico aos órgãos vitais, pois se trata de uma
67 molécula que se move facilmente por meio das membranas celulares, atingindo
68 rapidamente o sangue e os tecidos, e após ser absorvido no estômago e no intestino
69 delgado aproximadamente 90% é quimicamente transformado no fígado (OLIVEIRA
70 *et al.*, 2011).

71 Da quantidade total de álcool ingerida, cerca de 2% a 10%, é eliminada pelos
72 rins e pulmões sendo o restante oxidado principalmente no fígado, que contém a
73 maior quantidade de enzimas capazes de metabolizá-lo, e uma pequena parte pode
74 ser oxidada no estômago (MINCIS; MINCIS, 2011).

75 Após a ingestão oral, o etanol é absorvido no trato gastrointestinal por difusão
76 simples, pois sua molécula é pequena, possui uma moderada solubilidade lipídica e
77 ótima solubilidade em água (ELAMIN *et al.*, 2013). No fígado ocorre uma série de
78 reações oxidativas, dependente da atuação de enzimas, sendo a primeira reação
79 catalisada pela Álcool desidrogenase (ADH), se a atividade desta estiver bloqueada
80 pode ocorrer a intervenção de duas outras vias, chamadas “vias de recurso” são a
81 via do Sistema Microsomal de Oxidação do Etanol (MEOS) localizado no reticulo
82 endoplasmático e a da catálase (VIEIRA, 2012). Essas três vias possuem como
83 produto final o acetaldeído, que será então oxidado em acetato e água pela Aldeído
84 Desidrogenase (ALDH), enzima que está presente na matriz e na membrana
85 mitocondrial externa, no microsomo e no citosol dos hepatócitos (KACHANI *et al.*,
86 2008; VIEIRA, 2012).

87 O acetaldeído que foi produzido anteriormente é um metabolito muito reativo,
88 considerado responsável por muitas ações tóxicas secundárias ao consumo de
89 etanol, e o acetato, resultado final, pode entrar na corrente sanguínea para ser
90 convertido em Acetil-CoA em outros tecidos, e no próprio fígado (FORTEA *et al.*,
91 1999). Na conversão do acetato em coenzima A, ocorre à formação adenosina
92 monofosfato (AMP) através do ATP, o AMP poderá ser convertido novamente em
93 ATP ou em purinas e ácido úrico (VIEIRA, 2012). Depois de formado o acetil-
94 coenzima A, entrará no ciclo de Krebs, e será transformado em dióxido de carbono e
95 água, dessa forma, o acetato, metabolito final da degradação do álcool, é uma ótima
96 forma de energia que não pode ser estocada no organismo, que inibe a oxidação

97 lipídica, por possuir prioridade para ser metabolizado, e causa alterações no
98 metabolismo que podem resultar em esteatose hepática e obesidade (KACHANI *et*
99 *al.*, 2008).

100 A ADH também pode ser encontrada no estômago (ADH7), e possui uma
101 grande importância, já que quando comparada com a ADH hepática, a ADH7
102 apresenta uma menor afinidade, porém uma maior capacidade de oxidação do
103 etanol, e dependendo da forma que o etanol é ingerido, a ADH7 pode limitar a
104 biodisponibilidade deste, de modo que, pode originar uma alta concentração desta
105 molécula no estômago se o consumo do etanol ocorre em elevadas quantidades e
106 em curtos períodos de tempo (BUCHO, 2012).

107 Contudo alguns fatores podem inibir ou reduzir a atividade da ADH, como o
108 aumento do consumo de álcool, e também o jejum, o que explica o fato de o etanol
109 ser mais tóxico quando consumido com o estômago vazio, de forma que, a presença
110 de alimentos no estômago não só diminui a velocidade de absorção de etanol como
111 também aumenta a atividade da ADH7 gástrica (BUCHO, 2012).

112

113 **Efeito do álcool sobre os rins e fígado**

114 Os rins são órgãos pares que estão situados no espaço retroperitoneal, na
115 cavidade abdominal posterior, são grandes e têm o formato de feijão. Em um corte
116 frontal, possuem duas regiões distintas, visíveis a olho nu, são elas: o córtex, porção
117 mais externa com a coloração castanho avermelhado; e a medula, porção interna
118 muito mais clara (OLIVEIRA *et al.*, 2011).

119 Esses órgãos também sofrem efeitos devido à ingestão de álcool, e possuem
120 papéis importantes para o funcionamento do organismo, como eliminação da água
121 formada ou introduzida em excesso no organismo; eliminação de elementos
122 inorgânicos, de acordo com as necessidades do organismo; eliminação de produtos
123 finais não voláteis da atividade metabólica; retenção no corpo de substâncias
124 requeridas para a manutenção da função normal como aminoácidos, hormônios,
125 vitaminas, proteínas, glucose, etc.; eliminação de substâncias tóxicas estranhas;
126 formação e excreção de substâncias, tais como íons hidrogênio e amônia (BORGES
127 *et al.*, 2008).

128 A unidade fundamental do rim é o néfron, que consiste em duas partes, o
129 túbulo renal e o corpúsculo renal, este último formado pelo glomérulo e cápsula
130 glomerular de Bowman, uma escavação epitelial de parede dupla que circunda o
131 glomérulo. Os néfrons participam da filtragem do sangue, do retorno de substâncias
132 úteis para o organismo evitando a eliminação, e da remoção de substâncias
133 dispensáveis, assim mantendo a homeostasia e produzindo urina, entre essas
134 substâncias excretadas pelos rins encontra-se o etanol, componente das bebidas
135 alcoólicas que é eliminado na urina depois da passagem pelo fígado (OLIVEIRA *et*
136 *al.*, 2011).

137 Segundo Batista *et al.* (2010) o consumo constante do álcool pode levar a uma
138 gama de efeitos sobre os rins e em grandes quantidades pode causar síndrome de
139 necrose tubular aguda. Dessa forma, o consumo de bebidas alcoólicas está
140 relacionado com a promoção de insuficiência renal crônica, além de autores
141 apresentarem a relação entre o alcoolismo com alterações na fisiologia e morfologia
142 renal (OLIVEIRA *et al.*, 2011).

143 O alcoolismo está associado a várias anormalidades nos túbulos renais,
144 levando a uma disfunção tubular generalizada, o que causa redução na capacidade
145 de reabsorção máxima da glicose, no limiar renal para excreção de fosfato, aumento
146 na excreção fracionada de 2-microglobulina, ácido e magnésio, causa
147 aminoacidúria, acidificação renal, e comprometendo a concentração urinária, e
148 conseqüentemente favorecendo uma redução generalizada na capacidade de
149 reabsorção das células tubulares (CECCHIN; MARCHI, 1996).

150 Também se constatou que o consumo crônico de etanol pode causar diversas
151 alterações vasculares nos rins, devido ao aumento da pressão arterial, captação do
152 cálcio livre pelas plaquetas e do cálcio aórtico, e assim causando hiperplasia das
153 células musculares lisas com espessamento da parede e estreitamento do lúmen de
154 pequenas artérias e arteríolas renais. Além disso, as anormalidades estruturais e
155 funcionais em rins de crianças submetidas ao álcool durante o desenvolvimento
156 gestacional também já foram relatadas (CECCHIN; MARCHI, 1996).

157 Já o fígado é considerado um dos maiores órgãos do corpo humano, localiza-
158 se no hipocôndrio direito por baixo do diafragma e encontra-se protegido pelas
159 últimas costelas, possui a coloração vermelha escura e a consistência mole por ser

160 altamente vascularizado, este órgão também secreta, de forma exócrina, a bile, que
161 é levada ao duodeno através as vias biliares, e secreta substâncias de forma
162 endócrina, sendo lançadas diretamente na circulação sanguínea (FONSECA;
163 RODRIGUES, 2018).

164 De acordo com Bucho (2012), o fígado é responsável por várias funções,
165 como: a metabolização de substâncias, síntese de proteínas, detoxificação e
166 secreção biliar. Dessa forma, cerca de 90% do álcool ingerido é metabolizado nos
167 hepatócitos através de vias oxidativa e não oxidativa.

168 Como fígado é o principal órgão responsável pela a metabolização do álcool, o
169 risco da lesão hepática e a sua gravidade são determinadas por fatores como a
170 quantidade de álcool consumida de forma contínua e o tempo, pois à medida que o
171 álcool é metabolizado, as substâncias que lesam o fígado são produzidas, dessa
172 forma, o fígado ainda consegue funcionar com 80% dos seus tecidos lesionados,
173 porém se um indivíduo possui apenas 20% dos seus tecidos hepáticos saudáveis e
174 não fizer abstinência do álcool, a lesão hepática evolui podendo causar o óbito
175 (FONSECA; ROGRIGUES, 2018).

176 O conjunto de lesões no fígado causadas pela ingestão excessiva de álcool é
177 conhecido como Doença Hepática Alcoólica (DHA) e possui várias fases, considera-
178 se que tem um espectro diverso, e inclui: a esteatose hepática alcoólica, hepatite
179 alcoólica, fibrose alcoólica, cirrose alcoólica e hepatocarcinoma. Essas não são
180 necessariamente fases diferentes da evolução da doença, mas sim, diversas etapas
181 que podem estar presentes simultaneamente, considerando a intervenção de
182 inúmeros fatores de risco (BUCHO, 2012).

183 Como exposto anteriormente, durante a metabolização do álcool são liberados
184 radicais livres que aumentam o estresse oxidativo e as modificações da atividade de
185 proteínas, causadas por adição de acetaldeído e aldeídos reativos derivados da
186 oxidação de lipídeos, esses radicais livres podem agredir o hepatócito por ação
187 direta, interagindo com o DNA ou com os componentes das membranas como
188 lipídios (GONÇALVES; PEREIRA, 2007).

189 As alterações das proteínas tornam os hepatócitos mais sensíveis a outras
190 agressões, como a esteatose hepática induzida pelo etanol, que é uma das
191 primeiras lesões a se desenvolver nos hepatócitos (GONÇALVES; PEREIRA, 2007).

192 A Esteatose é um conjunto de lesões representado pelo o acúmulo de triglicerídeos
193 nos hepatócitos e graus variados de inflamação, necrose hepatocelular, distúrbios
194 estruturais que pode levar a cirrose (FONSECA; RODRIGUES, 2018).

195 A esteatose alcoólica é geralmente macrofotocitica e localiza-se na zona
196 centrolobular, porém, nas formas intensas, pode se situar em todo o lóbulo, em
197 alguns casos pode ocorrer à formação de cistos gordurosos e de lipogranulomas,
198 sendo caracterizados pela presença de histiocitos ou células epiteliais que
199 circundam gordura extracelular, devido à ruptura da célula hepática (MINCIS;
200 MINCIS, 2011).

201 Segundo Fonseca e Rodrigues (2018), a esteatose ocorre devido a elevada
202 quantidade de álcool para ser metabolizada, pois a formação de NADH passa a ser
203 maior do que a de NAD, o que impossibilita a atuação do NAD no ciclo de Krebs,
204 além disso, o NADH quando acumulado na matriz citoplasmática dos hepatócitos
205 altera a homeostase celular e ocorre o aumento da lipogênese, como forma das
206 células se desfazerem do excesso de íons de hidrogênio.

207 O acúmulo hepático de lipídios é resultante da diminuição da oxidação de
208 ácidos graxos, e com a ingestão crônica de álcool, os lipídeos se acumulam criando
209 glóbulos macro vesiculares grandes e claros que comprimem e deslocam o núcleo
210 dos hepatócitos para a periferia da célula (FONSECA; RODRIGUES, 2018).

211 A Hepatite Alcoólica é um processo inflamatório associado a necrose
212 hepatocitária apontada como uma lesão pré-cirrótica, e é considerada mais uma das
213 complicações importantes causadas pelo alcoolismo, a sua prevalência ainda não é
214 bem conhecida, principalmente nas formas leves, pois os pacientes podem não
215 apresentar sintomas e conseqüentemente não serem submetidos à biópsia hepática,
216 que é necessária para a confirmação diagnóstica (MINCIS; MINCIS, 2011; BUCHO,
217 2012).

218 Este processo de inflamação apresenta reações histológicas que são
219 necessárias e essenciais para o seu diagnóstico, as quais são degeneração
220 (“balonização” dos hepatócitos) e necrose, infiltrado inflamatório predominantemente
221 de neutrófilos e, fibrose pericelular e perivenular, outras alterações não-essenciais
222 são esteatose, corpúsculos de Mallory e megamitocôndrias, essas reações são

223 observadas principalmente na região centrolubular, desde que não haja cirrose
224 (MINCIS; MINCIS, 2011).

225 A necrose de hepatócitos e a inflamação refletem a progressão da doença
226 hepática alcoólica, desse modo a necrose é causada devido a agressão mitocondrial
227 intensa pelos radicais livres e aldeídos reativos, e a inflamação, caracterizada pela
228 exsudação de neutrófilos e monócitos, devido a produção de citocinas e quimiocinas
229 por hepatócitos e células de Kupffer, estimulados pelos aldeídos reativos
230 decorrentes do metabolismo do etanol e por endotoxinas (GONÇALVES; PEREIRA,
231 2007).

232 A contínua ingestão do álcool causa as lesões iniciais e, em indivíduos
233 geneticamente predispostos, a lenta e gradual formação de fibrose, devido à da
234 liberação de metabólitos (especialmente acetaldeído) que excitam uma inter-
235 relação entre dois tipos celulares presentes nos sinusóides hepáticos: as células de
236 Kupffer e as células estreladas de Ito (ANDRADE, 2006).

237 A fibrose hepática alcoólica é considerada como uma resposta de cicatrização
238 às lesões hepáticas desencadeadas pelo consumo do etanol e é caracterizada por
239 uma deposição excessiva de matriz extracelular, que inclui três grandes famílias de
240 proteínas: glicoproteínas, colágenos e proteoglicanos (BUCHO, 2012).

241 O etanol proporciona o stress oxidativo ativando as células de Kupffer,
242 aumentando a produção de citocinas pró-inflamatórias e conseqüentemente as
243 células estreladas hepáticas, essas últimas, quando ativadas proliferam-se e
244 adquirem características de miofibroblastos, dessa forma o consumo de álcool
245 estimula a fibrogênese, causando desequilíbrio com o processo de fibrólise
246 (BUCHO, 2012).

247 A cirrose hepática pode também, entre outros fatores, ser conseqüência do
248 consumo excessivo do álcool, é considerada uma alteração difusa do fígado que
249 histologicamente é bem definida, em que a arquitetura normal é substituída por
250 nódulos regenerativos, separados por faixas de tecido fibroso, causando a
251 diminuição das funções de síntese do fígado (GONÇALVES, 2009).

252 Para muitos autores é considerada uma fase da Doença Hepática Alcoólica
253 (DHA) irreversível, que integra a fibrose difusa, nódulos regenerativos, arquitetura
254 lobular alterada e estabelecimento de shunts vasculares intra-hepáticos entre a veia

255 porta e a artéria hepática, e entre a veia supra-hepática do fígado, sabe-se ainda
256 que formação desses nódulos ocorre de forma lenta, pois o próprio álcool também
257 inibe a regeneração hepática (MINCIS; MINCIS, 2011; BUCHO, 2012).

258 O carcinoma hepatocelular é um tumor que ocorre com mais frequência em
259 cirróticos, cerca de 90% dos casos (NUNES; MOREIRA, 2007; MINCIS; MINCIS,
260 2011). Devido ao fato de este se manifestar como uma complicação da cirrose, e por
261 isto é considerado um dos principais motivos de morte entre portadores de cirrose
262 (BUCHO, 2012). O álcool atua como potencializador de agentes que podem ser
263 carcinogênicos por estímulos de isoenzimas (MINCIS; MINCIS, 2011).

264 Alguns autores afirmam que os efeitos durante o metabolismo do etanol podem
265 possuir uma atuação considerável no processo de transformação do DNA e em seus
266 mecanismos de reparação, dessa forma, acredita-se que o etanol pode ter influência
267 nas vias de sinalização de células que regulam a normalidade da atuação dos
268 hepatócitos, a sua proliferação e apoptose; e como consequência causando
269 mutações no DNA e proliferação das células do fígado (BUCHO, 2012).

270 Dessa forma, para a formação do carcinoma hepatocelular, inicialmente ocorre
271 à hiperplasia e posteriormente, de acordo com a gravidade da doença, ocorre a
272 displasia com instabilidade genômica, que pode ficar mais grave, e é agregada à
273 perda do gene supressor de tumores e à reativação da telomerase (BUCHO, 2012).

274 **Efeito do álcool na lactação e no desenvolvimento embrionário e fetal**

275 Mesmo o índice de mulheres sendo mais baixo que os homens, em relação ao
276 alcoolismo, da perspectiva biológica elas são metabolicamente menos tolerantes ao
277 álcool, devido a fatores como o peso e a menor quantidade de água corporal, em
278 consequência do maior índice de gordura, que está relacionado com uma baixa taxa
279 de enzimas responsáveis pelo metabolismo do álcool, o que reflete em uma possível
280 intoxicação com ingestão de apenas metade da quantidade de etanol usada pelo
281 homem. Considerando o que foi supracitado, as mulheres passam a ser mais
282 vulneráveis para o desencadeamento de futuras complicações clínicas e maiores
283 risco de morte, assim como, também apresentam maiores índices para o
284 desenvolvimento de doenças hepáticas, mesmo tendo consumido bebidas alcoólicas
285 por um menor período de tempo (OLIVEIRA *et al.*, 2012).

286 Quando se trata do consumo crônico de álcool por mulheres, principalmente
287 durante o período gestacional, diversos estudos têm demonstrado que a dieta e o
288 estilo de vida da mulher têm influências na saúde do recém-nascido a longo prazo
289 dessa forma, manter um estilo de vida saudável é, portanto, fundamental para viver
290 uma gravidez segura, permitindo otimizar o desenvolvimento do feto e a
291 recuperação pós-parto (SANTO, 2015)

292 Dessa forma, o período de gestação é considerado um momento crítico no
293 ciclo vital feminino, pois além de ocorrer diversas alterações fisiológicas com a
294 finalidade de preparar o organismo feminino para a geração de um novo ser, exige
295 duplo cuidado, com o feto e com a mãe, já que sabe-se da influência da saúde da
296 gestante sobre o feto, como no que diz respeito à alimentação materna, ao consumo
297 de álcool e ao uso de medicamentos no período gestacional (MOIMAZ *et al.*, 2006).

298 O consumo de bebidas alcoólicas por mulheres em período gestacional pode
299 causar diversos efeitos deletérios ao embrião ou feto, devido a exposição intra-
300 uterina ao álcool, e esses efeitos são agrupados e conhecidos como Desordens do
301 Espectro Alcoólico Fetal (DEAF) ou em inglês Fetal Alcohol Spectrum Disorders
302 (FASD), assim estão inclusas alterações físicas, mentais, comportamentais e
303 cognitivas (MESQUITA; SEGRE, 2009).

304 Com base nos dados da CDC (*Centers for Disease Control and Prevention*),
305 fazem parte das DEAF: os Defeitos de Congênitos Relacionados ao Álcool (ARBD -
306 ***Alcohol-Related Birth Defects***), Desordens de Neuro-desenvolvimento
307 Relacionadas ao Álcool (ARND - ***Alcohol-Related Neurodevelopmental Disorder***)
308 e a Síndrome Alcoólica Fetal (SAF- ***Fetal Alcohol Syndrome***); sendo esta última a
309 mais grave com uma conseqüente morte fetal (CDC, 2019).

310 A Desordens de Neuro-desenvolvimento Relacionadas ao Álcool (ARNB)
311 incluem os distúrbios mentais, alterações funcionais ou cognitivas, como as
312 dificuldades de aprendizagem, de controle dos impulsos, de atenção e de memória
313 (MATTA *et al.*, 2008; RODRIGUES, 2014).

314 Enquanto que os Defeitos Congênitos Relacionados ao Álcool (ARBD) estão
315 ligados a alterações físicas devido à exposição intrauterina ao álcool, além de
316 malformações cardíacas, renais, ósseas, auriculares e oftalmológicas, também as

317 anomalias faciais. As malformações renais incluem os rins em ferradura, a
318 duplicação uretral e aplasia/hipoplasia e/ou displasia renais (RODRIGUES, 2014).

319 A Síndrome Alcoólica Fetal (SAF) compreende as alterações nas
320 características faciais, limitação do crescimento pré ou pós-natal e modificações
321 estruturais e funcionais do Sistema Nervoso Central (SNC) (MESQUITA; SEGRE,
322 2010). De acordo com Grinfeld (2009) a SAF pode aumentar em 3 a 7 vezes a
323 probabilidade de ocorrer à síndrome da morte súbita infantil (*sudden infant death*
324 *syndrome*), e assim contribuindo para o aumento dos índices de mortalidade infantil.

325 Segundo Oliveira; Simões (2007), a Síndrome Fetal Alcoólica afeta cerca de
326 33% das crianças nascidas de mães que consumiram mais de 150 g de etanol por
327 dia, e além de causar retardo no crescimento intra-uterino, também provoca
328 alterações na coordenação motora, anomalias articulares, malformações cardíacas e
329 redução da capacidade intelectual. Além disso, ainda de acordo com os mesmos
330 autores, mesmo as crianças de mulheres que consumiram moderadamente bebida
331 alcoólica podem apresentar características de um quadro de síndrome da
332 abstinência, demonstrando agitação, deficiência de sucção durante o aleitamento,
333 irritabilidade, sudorese e padrões anormais de sono.

334 Os impactos teratogênicos do álcool podem ser de forma direta, quando age
335 sobre os tecidos do feto, ou podem ser indiretos, quando prejudica a capacidade da
336 mãe de garantir o desenvolvimento do feto, estes efeitos indiretos estão vinculados
337 com as variações nos processos fisiológicos maternos, como a má nutrição,
338 resultando em modificações na capacidade da placenta de garantir os nutrientes
339 necessários para o desenvolvimento do feto (RODRIGUES, 2014).

340 Os efeitos causados à prole de mães que tiveram um consumo frequente de
341 álcool durante a gestação são considerados como o problema mais trágico
342 resultante do alcoolismo (MESQUITA; SEGRE, 2009). O álcool chega aos tecidos do
343 feto muito facilmente, pois a barreira placentária é completamente permeável a esta
344 substância, e isso possibilita que a taxa de álcool no sangue do feto seja próxima à
345 da mãe, já que ocorre a difusão através do fluxo sanguíneo devido a diferença de
346 concentração (RODRIGUES, 2014).

347 O feto não tem a capacidade de metabolização do álcool, devido à ausência da
348 enzima Álcool desidrogenase (ADH), dessa forma só a mãe consegue metabolizar a

349 substância, até que ocorra a sua diminuição na corrente sanguínea materna, à vista
350 disso, o feto termina passando mais tempo com a concentração alcoólica elevada,
351 até que a da mãe reduza para ocorrer à difusão no sentido inverso (RODRIGUES,
352 2014).

353 Além disso, um dos primeiros efeitos do álcool é a vasoconstrição da placenta
354 e do cordão umbilical, o que dificulta ainda mais o fluxo sanguíneo, aumentando
355 assim a exposição do feto ao álcool, o que pode levar até três horas para eliminar
356 totalmente o álcool do líquido amniótico (BURD *et al.*, 2007).

357 O consumo de bebidas alcoólicas em qualquer estágio da gestação pode
358 acarretar em efeitos no sistema nervoso central, e a consequência mais evidente é a
359 diminuição do crescimento do cérebro do feto, emitido pela microcefalia e pela
360 microencefalia. Uma das anomalias mais frequentes relacionadas ao sistema
361 nervoso central, que ocorrem em cerca de 6% das crianças com SAF, é a não
362 formação do corpo caloso, representada pela perda de uma estrutura do cérebro
363 responsável por conectar os dois hemisférios cerebrais (MATTA *et al.*, 2008).

364 Sabe-se ainda que as deformidades que ocorrem no fígado do feto exposto a
365 esta substância durante o seu desenvolvimento são semelhantes às que são
366 detectadas na doença hepática no adulto, além disso, o consumo durante a
367 gestação pode causar imunodeficiência na mãe e na criança, devido ao seu efeito
368 negativo nas células e nos reguladores de citocina (SANTOS *et al.*, 2010).

369 O etanol também pode chegar ao leite materno, contudo em pequenas
370 proporções em relação à alcoolemia materna, todavia, a metabolização do álcool no
371 sangue e no leite são diferentes. A qualidade do leite pode não ser alterada com a
372 presença da substância em pequena quantidade, porém pode causar efeitos
373 adversos no sono da criança, no desenvolvimento neuromotor e, posteriormente, no
374 aprendizado (GRINFELD, 2009).

375 Alguns autores citam evidências de que o álcool é transferido para o leite da
376 mãe em grandes proporções, variando assim, a quantidade de produção, o volume,
377 o aroma, a composição e a excreção láctea, provocando efeitos deletérios no recém-
378 nascido, e afetando o sistema imunológico, de forma que, a longo prazo, o sistema
379 nervoso e a imunidade celular do recém-nascido apresentam deficiência,

380 demonstrando vulnerabilidade ao álcool em seu desenvolvimento de forma
381 prematura (BURGOS *et al.*, 2002).

382 **Melatonina e seu papel antioxidante**

383 A melatonina ou N-acetil-5-metoxitriptamina é um hormônio não esteroide
384 produzido pela glândula pineal, que está situada na região central do cérebro entre
385 os dois hemisférios cerebrais no teto do terceiro ventrículo (GUERRERO, 2007;
386 MAGANHIN, 2008; NETO; CASTRO, 2008). A síntese da melatonina é regulada
387 pelo núcleo supraquiasmático, considerado o centro primário de regulação do ritmo
388 circadiano, pois este está sincronizado com o ciclo claridade/escurecimento e recebe
389 informações visuais da retina através do trato retino-hipotalâmico (GUERRERO,
390 2007; BOTAS, 2014).

391 Para que ocorra a síntese da melatonina, o aminoácido triptofano é captado
392 pelas células da glândula pineal e sofre reações de hidroxilação e carboxilação até
393 formar a serotonina, que a partir daí precisa da ação da enzima N-acetiltransferase
394 (NAT), que dá origem à N-acetilserotonina, e esta sofre a ação da enzima
395 hidroxindol-O-metil transferase (HIOMT) gerando a melatonina, estas duas últimas
396 etapas a partir da serotonina só ocorre durante a ausência de luz (MAGANHIN,
397 2008; BOTAS, 2014).

398 A síntese da melatonina pela glândula pineal é regulada pela liberação de
399 noradrenalina, e esta é controlada de acordo com a incidência de luz, de forma que
400 a liberação de noradrenalina é estimulada principalmente no escuro e é anulada com
401 a luminosidade (FANAN, 1999).

402 Na ausência de luz, a retina capta e repassa a informação através do trato
403 retino-hipotalâmico para o núcleo supraquiasmático, nosso relógio biológico, este
404 envia o sinal elétrico que estimula as terminações nervosas simpáticas pós-
405 ganglionares que inervam a glândula pineal a liberarem noradrenalina, e esta
406 quando atinge os pinealócitos estimulam a produção e secreção da melatonina, isso
407 ocorre devido à interação da noradrenalina com os receptores adrenérgicos que
408 estas células da glândula pineal possuem (BOTAS, 2014).

409 Também existe a melatonina extra-pineal, mesmo a glândula pineal sendo a
410 principal produtora e secretora deste hormônio, é possível encontra-lo sendo
411 produzido na retina, na placenta humana, medula óssea e por células responsáveis

412 pela defesa do organismo (TAMURA, 2009). A extra-pineal não está
413 necessariamente relacionada com a variação de claro e escuro, muitas vezes pode
414 estar vinculada ao seu papel antioxidante e ligada a funções parácrinas.

415 A atuação deste hormônio ocorre através de seus três receptores próprios
416 (MT1, MT2 e MT3), além da sua capacidade de se difundir facilmente pela
417 membrana celular e entrar nas células para realizar funções como antioxidante,
418 exercer interações com receptores nucleares e ainda impedir a comunicação do
419 agrupamento cálcio-calmodulina com as proteínas alvo (MAGANHIN, 2008;
420 TAMURA, 2009).

421 A melatonina possui papel como antioxidante que não depende de receptores
422 para ser exercido (TAMURA, 2009). Como ela possui propriedade anfifílica
423 consegue atravessar facilmente a membrana celular, e fica localizada na região
424 superficial na bicamada de fosfolipídios, bem próxima a cabeça polar destes. Nessa
425 posição estratégica, a melatonina consegue atuar como “removedor” (*scavenger*) de
426 radicais livres, também é capaz de promover meios indiretos para que as
427 membranas possam resistir ao dano oxidativo, estabilizando a fluidez da membrana
428 e preservar sua eficiência (SOUZA; MORAIS, 2016).

429 Além da eliminação direta de Espécies Reativas de Oxigênio (ERO) e Espécies
430 Reativas de Nitrogênio (ERN), a N-acetil-5-metoxitriptamina também atua como
431 antioxidante de forma indireta, estimulando as enzimas antioxidantes e suprimindo
432 as pró-oxidantes. Além da membrana celular, a mitocôndria também é considerada
433 um dos principais alvos da melatonina, essa organela é considerada uma importante
434 fonte de ERO, e conseqüentemente o principal alvo de danos causados pelos
435 radicais livres, dessa forma a melatonina protege as mitocôndrias dos danos
436 oxidativos e melhora as funções mitocondriais (ZHANG; ZHANG, 2014).

437 A melatonina, além de reduzir a formação dos radicais livres e estimular a
438 atuação de enzimas antioxidantes, também diminui a oxidação hepática, protege os
439 DNAs nuclear e mitocondrial da degradação após exposição à radiação ionizante ou
440 agentes cancerígenos e aumenta os níveis celulares de RNA mensageiro para as
441 enzimas antioxidantes como as superóxido dismutase, catalase, glutathione
442 peroxidase e glutathione reductase (SOLÍS-HERRUZO; SOLÍS-MUÑOZ, 2009;
443 SOUZA; MORAIS, 2016).

444 Durante a gestação, a melatonina materna chega ao feto através da placenta,
445 exercendo seu papel de proteção contra o estresse oxidativo e de regulação dos
446 ritmos biológicos (THOMAS et al., 2002; REITER et al., 2013). O nível de melatonina
447 no sangue é muito baixo nas primeiras semanas de vida pós-natal, porém, é
448 possível que esse hormônio passe para o recém-nascido através do leite materno
449 (ALVES *et al.*, 1998; CARPENTIERI *et al.*, 2012).

450 Para as doenças causadas pela ingestão excessiva de álcool, existem
451 tratamentos e medicamentos específicos, além disso, a maioria dos medicamentos
452 se associados à ingestão do álcool podem causar diversos efeitos colaterais
453 (MINCIS; MINCIS, 2006; REIS *et al.*, 2014). Com isso, o uso de antioxidantes, como
454 a melatonina, e medicamentos coadjuvantes tem sido proposto como agentes
455 terapêuticos para compensar os danos causados por radicais livres em órgãos como
456 fígado e rins (BONA, 2014; SOUZA, 2018).

457

458

459

460

461

462

463

464

465

466

467

468

469

470

471

472

473

474

475

476

477 **ABSTRACT**

478 *Alcoholism or Alcohol Dependence Syndrome (SDA) is considered a disease that is*
479 *acquired through constant alcohol intake and that includes many factors for its*
480 *development. Globally, approximately 10% of women consume alcohol during*
481 *pregnancy, while this prevalence in the Americas is 11.2%. During alcohol*
482 *metabolism, reactive oxygen species are released that affect cells and tissues. So,*
483 *chronic ethanol ingestion produces a variety of systemic changes and is associated*
484 *with the development of many diseases, also affecting various organs such as the*
485 *liver and kidneys. Consumption during pregnancy can trigger several harmful effects*
486 *on the fetus or embryo, these teratogenic impacts are known as Fetal Alcohol*
487 *Spectrum Disorders (DEAF) and are considered the most tragic problem resulting*
488 *from alcoholism. An alternative to compensate for free radical damage to organs is*
489 *the use of antioxidants, such as melatonin, which in addition to reducing damage by*
490 *free radicals and stimulating the action of antioxidant enzymes, decreases liver*
491 *oxidation and protects the nuclear and mitochondrial DNA of degradation. Thus, the*
492 *present study aimed to assess whether exogenous melatonin administered during*
493 *pregnancy and lactation can prevent the harmful effects produced by alcohol in the*
494 *offspring of rats. For this, 30 albino female rats (*Rattus norvegicus albinus*), 90 days*
495 *old, from the vivarium of the Department of Animal Morphology and Physiology, of*
496 *the Federal Rural University of Pernambuco (UFRPE), were used. After an*
497 *adaptation period of seven days, the females that had three consecutive regular*
498 *estrous cycles were selected for mating and separated for the experiment, with the*
499 *purpose of forming the three groups with the offspring of the mothers used in the*
500 *experiment (I- rats that did not receive alcohol during pregnancy and lactation, II-*
501 *Puppies of rats subjected to chronic alcohol consumption during pregnancy and*
502 *lactation and III- Puppies of rats subjected to chronic alcohol consumption and*
503 *treated simultaneously with melatonin during pregnancy and lactation) . The animals*
504 *were euthanized at 30 days of age to collect livers and kidneys. The organs were*
505 *fixed in buffered formaldehyde and underwent routine histological processing and*
506 *morphometric and histopathological analyzes were performed to obtain the results.*
507 *The results verified were the significant reduction of weight and length at birth, of the*
508 *pups whose mothers received only alcohol (group II), the liver of the animals of group*
509 *II also presented hepatic parenchyma with portal and centrilobular vein congestion,*
510 *steatosis, besides the significant reduction in the lobular parenchyma and increase in*
511 *the non-lobular parenchyma, whereas the other groups did not present changes in*
512 *this organ. The kidneys of animals in groups I and III showed to be well preserved,*
513 *however in animals in group II the presence of areas of congestion in the cortex and*
514 *corpuscles was observed with absence of the subcapsular space in addition to the*
515 *significant reduction in the diameters and volumes of the glomerulus and capsule*
516 *Bowman's. Thus, melatonin acted positively by interfering and mitigating the harmful*
517 *effects that ethanol had on the liver, kidneys, weight and length of the offspring*
518 *whose matrices were subjected to chronic alcohol consumption.*

519 **Keywords:** *Rats; antioxidant; alcoholism; offspring; free radicals.*

520

521

522

523 **INTRODUÇÃO**

524 O alcoolismo é considerado uma doença multifatorial que afeta mulheres e
525 também é conhecido como Síndrome da Dependência do Álcool (SDA). Em âmbito
526 global, aproximadamente 10% das mulheres consomem álcool durante a gestação
527 (POPOVA et al., 2017). Enquanto que, de acordo com a Organização Pan-
528 Americana da Saúde (OPAS) (2019) essa prevalência nas Américas é de 11,2%. No
529 Brasil, o índice de ingestão de etanol no âmbito feminino aumentou de 4,1% entre os
530 anos de 2013 e 2019 (IBGE, 2020). Sabe-se que o consumo de álcool durante o
531 período gestacional pode desencadear vários efeitos deletérios ao embrião ou feto,
532 esses impactos são conhecidos como Desordens do Espectro Alcoólico Fetal
533 (DEAF) ou em *inglês Fetal Alcohol Spectrum Disorders* (FASD), e nelas estão
534 inclusas alterações físicas, mentais comportamentais e cognitivas (MESQUITA;
535 SEGRE, 2009).

536 Esses impactos teratogênicos são considerados como o problema mais trágico
537 resultante do alcoolismo (MESQUITA; SEGRE, 2009). E esses efeitos podem atingir
538 diretamente os tecidos do feto, já que o álcool os alcança muito facilmente, pois a
539 barreira placentária é completamente permeável a esta substância, ou podem ser
540 indiretos, quando prejudica a capacidade materna de garantir o desenvolvimento do
541 feto (RODRIGUES, 2014).

542 Além disso, o feto não tem a capacidade de metabolização do álcool, devido à
543 ausência da enzima Álcool Desidrogenase (ADH), portanto, apenas a mãe consegue
544 metabolizar a substância, até que ocorra a sua diminuição na corrente sanguínea
545 materna, à vista disso, o feto passa mais tempo com a concentração alcoólica
546 elevada, até que a da mãe reduza para ocorrer à difusão no sentido inverso,
547 ademais, um dos primeiros efeitos do álcool é a vasoconstrição da placenta e do
548 cordão umbilical, dificultando ainda mais o fluxo sanguíneo, aumentando assim a
549 exposição do feto ao álcool, o que pode levar até três horas para eliminar totalmente
550 essa substância do líquido amniótico (RODRIGUES, 2014; BURD *et al.*, 2007).

551 De acordo com Grinfeld (2009) o etanol também pode chegar ao leite da mãe
552 em pequenas proporções em relação à alcoolemia materna, no entanto podem
553 causar efeitos adversos no sono da criança, no desenvolvimento neuromotor e,
554 posteriormente no aprendizado, porém, segundo Burgos *et al.* (2002) alguns autores
555 citam evidências de que o álcool é transferido para o leite da mãe em grandes

556 proporções, ao ponto de variar a quantidade de produção, o volume, o aroma, a
557 composição e a excreção láctea, e ainda provocando efeitos deletérios no recém-
558 nascido, e afetando o sistema imunológico, de forma que , a longo prazo, o sistema
559 nervoso e a imunidade celular do recém-nascido apresentam deficiência,
560 demonstrando vulnerabilidade ao álcool em seu desenvolvimento de forma
561 prematura.

562 Após a ingestão do álcool, durante a sua metabolização são liberados radicais
563 livres, os quais levam a um aumento do estresse oxidativo (GONÇALVES; PEREIRA,
564 2007). E partindo do pressuposto que o fígado é o principal órgão responsável pela
565 metabolização do álcool, o risco e a gravidade da lesão hepática são estabelecidos
566 de acordo com a quantidade e a frequência do consumo (FONSECA; ROGRIGUES,
567 2018). O conjunto dessas lesões é conhecido como Doença Hepática Alcoólica
568 (DHA) e é composta por várias fases, considerando que se tem um espectro
569 variado, e inclui: a esteatose hepática alcoólica, hepatite alcoólica, fibrose alcoólica,
570 cirrose alcoólica e hepatocarcinoma (BUCHO, 2012).

571 Sabe-se, que os rins também são órgãos que sofrem efeitos devido a ingestão
572 excessiva de álcool, segundo Batista *et al.* (2010) o consumo frequente do álcool
573 pode gerar uma série de impactos sobre esses órgãos e em grandes quantidades
574 pode causar síndrome de necrose tubular aguda. Por conseguinte, o consumo de
575 bebidas alcoólicas também está relacionado com a promoção de insuficiência renal
576 crônica, além de possuir relação com alterações na fisiologia e morfologia renal
577 (OLIVEIRA *et al.*, 2011).

578 Uma alternativa para compensar o dano por radicais livres nos órgãos como
579 fígado e rins, é o uso de antioxidantes, como a melatonina (BONA, 2014; SOUZA,
580 2018). Que além de reduzir a formação dos radicais livres e estimular a atuação de
581 enzimas antioxidantes, a melatonina também diminui a oxidação hepática, protege
582 os DNAs nuclear e mitocondrial da degradação e aumenta os níveis celulares de
583 RNA mensageiro para as enzimas antioxidantes (SOLÍS-HERRUZO; SOLÍS-
584 MUÑOZ, 2009; SOUZA; MORAIS, 2016).

585 Posto isso, visando os danos causados ao fígado e rins pelo consumo
586 excessivo do álcool, torna-se pertinente investigar o possível potencial terapêutico
587 da administração diária de melatonina, sobre os danos causados pelo álcool na

588 prole de ratas. Sendo assim, o presente trabalho teve como objetivo avaliar se a
589 melatonina exógena administrada durante a gestação e lactação pode prevenir os
590 efeitos deletérios produzidos pelo álcool na prole de ratas.

591 **MATERIAL E MÉTODOS**

592 Foram utilizadas 30 ratas albinas (*Rattus norvegicus albinus*), com 90 dias de
593 idade, virgens, pesando aproximadamente 250±30g, da linhagem Wistar,
594 procedentes do Biotério do Departamento de Morfologia e Fisiologia Animal, da
595 Universidade Federal Rural de Pernambuco (UFRPE), aprovado pelo comitê de
596 ética institucional sob o Nº 041/2019. Os animais foram confinados em gaiolas e
597 mantidos com alimentação e água *ad libitum*, permanecendo no biotério a
598 temperatura de 22±1°C e iluminação artificial, produzida por lâmpadas fluorescentes
599 (marca Phillips, modelo luz do dia, 40W), estabelecendo o fotoperíodo de 12 horas
600 claro e 12 horas escuro, considerando o período de luz das 06:00 às 18:00 horas.
601 Após um período de adaptação de sete dias, foram realizados esfregaços vaginais
602 para a determinação do ciclo estral. As fêmeas que apresentaram três ciclos estrais
603 consecutivos regulares foram selecionadas para o experimento, após o
604 acasalamento e confirmação da prenhez, foram divididas para a formação dos
605 seguintes grupos experimentais com 10 animais cada:

606 Grupo I - Filhotes de ratas que não receberam álcool durante a prenhez e lactação,
607 eutanasiados após 30 dias de vida (controle);

608 Grupo II - Filhotes de ratas submetidas ao consumo crônico de álcool durante a
609 gestação e lactação, eutanasiados após 30 dias de vida (Álcool);

610 Grupo III - Filhotes de ratas submetidas ao consumo crônico de álcool e tratadas
611 simultaneamente com melatonina durante a gestação e lactação,
612 eutanasiados após 30 dias de vida (Álcool + Mel).

613 **3.1 Acasalamento dos Animais**

614 As fêmeas dos experimentos foram acasaladas na proporção de um macho
615 para cada três fêmeas, sempre no início da noite (18:00h). No dia seguinte foram
616 realizados exames vaginais nas ratas, sempre no período da manhã (06:00 h), para
617 a confirmação do acasalamento, foram realizados exames colpocitológicos usando o
618 método de coloração de Shorr-Harris e a análise das lâminas foi feita através da
619 microscopia de luz, tomando-se com parâmetro, para a confirmação do

620 acasalamento, a presença de espermatozóides. Este dia foi considerado como o
621 primeiro dia de prenhez.

622

623 *3.2 Administração do etanol*

624 Foi administrado por via intragástrica, a dosagem de 3 g/Kg de álcool etílico em
625 ratas durante a prenhez (VARLINSKAYA *et al.*, 2001; ARAÚJO-FILHO *et al.*, 2007;
626 VEIGA *et al.*, 2007; SCHEIDT *et al.*, 2015; MARCO *et al.*, 2017).

627

628 *3.3 Tratamento com Melatonina*

629 A melatonina, N-acetil-5-metoxitriptamina (Sigma Chemical Co., St. Louis,
630 USA) foi administrada em injeções diárias de 0,8 mg/Kg, por toda a gestação. Para
631 tanto, a melatonina foi dissolvida em 0,2 mL de etanol e diluída em 0,8mL NaCl a
632 0,9%. As injeções foram aplicadas via intraperitoneal, sempre no período das 18:00
633 às 19:00h. Esta dose é comparável a dosagem humana (9 mg/kg), a qual foi
634 convertida com base na área de superfície do corpo (PAGET; BARNE, 1994;
635 MOUSTAFA *et al.*, 1999; ABD-ALLAH *et al.*, 2003). Os animais dos grupos I e II
636 receberam o veículo do hormônio.

637 *3.4 Peso e medição dos animais*

638 Os pesos e comprimentos dos filhotes foram registrados no dia do nascimento,
639 com a utilização de balança e fita métrica. E foram utilizadas as médias dos dados
640 obtidos para as análises estatísticas.

641 *3.5 Histopatologia*

642 Para coleta do fígado e rins os filhotes aos 30 dias de idade, os animais foram
643 anestesiados com hidrocloreto de cetamina (80 mg/kg) e xilazina (6,0 mg/kg) por
644 via intramuscular. A seguir, foi realizada a abertura da cavidade abdominal para a
645 remoção dos órgãos. Foram utilizados 12 filhotes por grupo sendo 6 machos e 6
646 fêmeas. Os animais foram eutanasiados utilizando-se o aprofundamento da
647 anestesia com hidrocloreto de cetamina (80mg/Kg) e xilazina (6,0 mg/Kg),
648 associado ao tiopental (100 mg/kg), intraperitoneal.

649 Fragmentos do fígado e rins foram mergulhados em formol tamponado,
650 permanecendo no mesmo por 48 horas. Após esses procedimentos foram

651 desidratados em álcool etílico (concentrações crescentes), diafanizados pelo xilol,
652 impregnados e incluídos em parafina e historesina (morfometria). Os blocos de
653 parafina foram cortados em micrótomo do tipo Minot (Leica RM 2035) ajustado para
654 5 µm. Os cortes assim obtidos foram colocados em lâminas previamente untadas
655 com albumina de Mayer e mantidos em estufa regulada à temperatura de 37°C,
656 durante 24 horas, para secagem e colagem. Em sequência, os cortes foram
657 submetidos à técnica de coloração pela hematoxilina - eosina (H. E.) e analisados
658 em microscópio de luz, da marca OLYMPUS BX-49 e fotografados em microscópio
659 OLYMPUS BX-50.

660 3.6 Análise Morfométrica

661 ⇒ **Fígado**

662 O estudo morfométrico foi realizado segundo a metodologia descrita por
663 Engelman *et al.* (2001). Foi determinado por métodos estereológicos, a proporção
664 entre o parênquima não lobular e lobular do fígado dos filhotes aos 30 dias dos
665 grupos experimentais, utilizando uma quadrícula com 100 pontos-teste, colocada
666 sobre os cortes das preparações histológicas coradas pelo tricrômico de Mallory,
667 pois este facilita a visualização dos espaços porta ao utilizarem-se métodos
668 esterológicos. A contagem foi feita em três lâminas, de maneira que, foram contados
669 10 campos utilizando-se a objetiva de 40x, perfazendo um total de 5.000 pontos por
670 grupo. De maneira semelhante, foram quantificadas as células de Kupffer em
671 preparações pela hematoxilina-eosina, nas quais se pode evidenciar o núcleo
672 alongado e característico das células em relação aos núcleos volumosos e
673 arredondados dos hepatócitos.

674 ⇒ **Rins**

675 Para a análise morfométrica dos rins dos filhotes aos 30 dos grupos
676 experimentais foram utilizadas três lâminas de cada grupo e analisados dez
677 glomérulos em cada lâmina. As medidas foram restritas aos glomérulos que
678 demonstraram, num único corte, os pólos vascular e urinário. Essa disposição indica
679 a secção coincidente com a região equatorial do glomérulo. Para as mensurações
680 foram utilizados os glomérulos selecionados ao acaso. A captura da imagem foi
681 efetuada através de câmera de Vídeo Sony®, acoplada ao microscópio Olympus®

682 Bx50. A morfometria foi realizada através de aplicativo Morfometria de Linhas,
683 calibrado em micrômetros, associado ao programa Optimas® 6.2 para Windows.
684 Para a obtenção da área glomerular o cursor foi posicionado na área central do
685 glomérulo, estabelecendo-se, a partir daí, uma linha circular externa, coincidente
686 com os limites do tufo glomerular. Para mensuração da cápsula de Bowman foi
687 adotado a mesma metodologia (AKAOKA *et al.*, 1994). O volume glomerular e da
688 cápsula de Bowman, foi calculado de acordo com os critérios preconizados por
689 Pagtalunan *et al.* (2000). Para essa estimativa, utilizou-se a equação $4/3\pi r^3$,
690 destinada ao cálculo do volume da esfera, na qual “r” representa o raio.

691 3.7 Análise Estatística

692 Para a comparação dos dados morfométricos foram realizadas a Análise de
693 Variância, quando significativa esta foi complementada pelo teste de Comparações
694 Múltiplas de Tukey e Kramer. Foi adotado o nível de significância de 0,05 ($P < 0,05$).

695 RESULTADOS

696 Com relação ao peso e comprimento dos filhotes após nascimento, verificou-se
697 redução significativa no grupo que recebeu apenas álcool (Figuras 1 e 2).

698 A análise histopatológica do fígado dos animais do grupo controle mostrou
699 parênquima hepático com um leve grau de esteatose, sem outras alterações com
700 cordões de hepatócitos organizados margeando a veia centro lobular, entremeados
701 por capilares sinusóides. Porém, nos animais provenientes das matrizes que
702 receberam álcool durante a gestação e lactação apresentaram parênquima hepático
703 com congestão de veia porta e centrolobular, além de um grau elevado de
704 esteatose. Esses efeitos não foram evidenciados nos animais do grupo Álcool + Mel
705 (Figura 3).

706 Os rins dos animais do grupo controle demonstraram estar bem preservados,
707 com a maioria dos glomérulos e espaço subcapsular bem definidos, além de túbulos
708 contorcidos proximais e distais com características normais, sem nenhuma
709 alteração. Essas características também foram verificadas nos rins dos animais que
710 receberam melatonina. Já nos rins dos animais que receberam apenas álcool foram
711 observadas a presença de áreas de congestão na cortical e corpúsculos com
712 ausência do espaço subcapsular (Figura 4).

713 A morfometria do fígado revelou redução significativa do parênquima lobular e
714 aumento no parênquima não lobular nos animais cujas matrizes receberam álcool
715 durante a prenhez e lactação. Na análise morfométrica dos rins observou-se ainda
716 neste grupo a redução significativa do diâmetro e volume do glomérulo, além do
717 diâmetro e volume da cápsula de Bowman. Enquanto que nos grupos controle e
718 álcool+ Mel não apresentaram essas alterações (Tabelas 1 e 2).

719

720

721

722

723

724

725

726

727

728

729

730

731

732

733

734

735

736

737

738

739

740

741

742

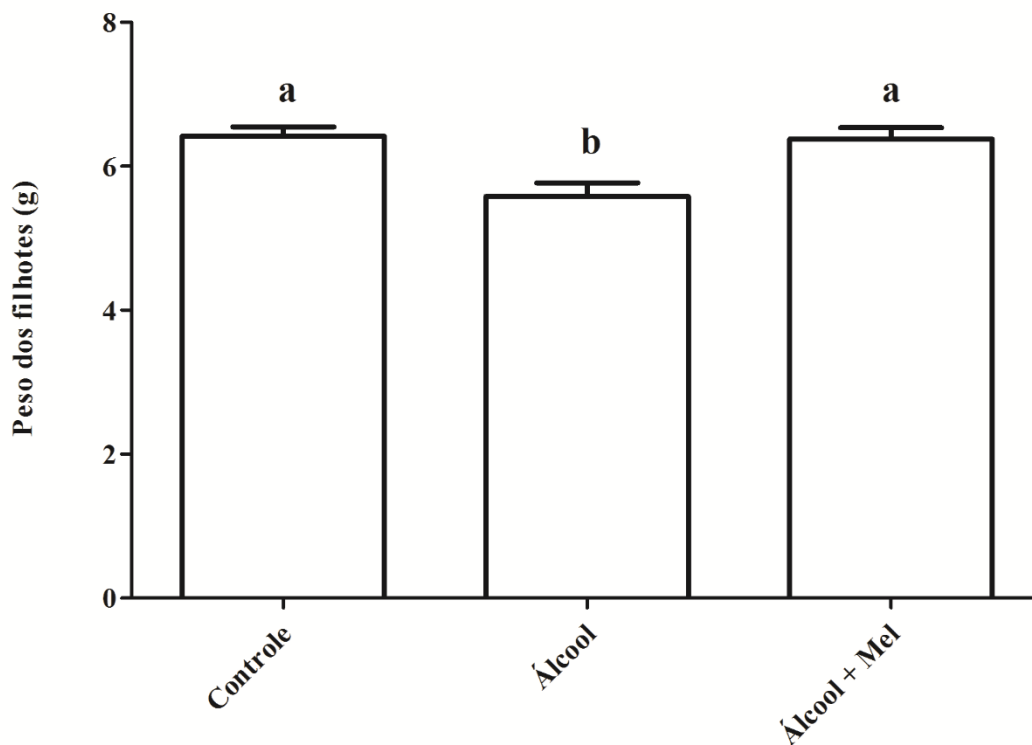
743

744

745

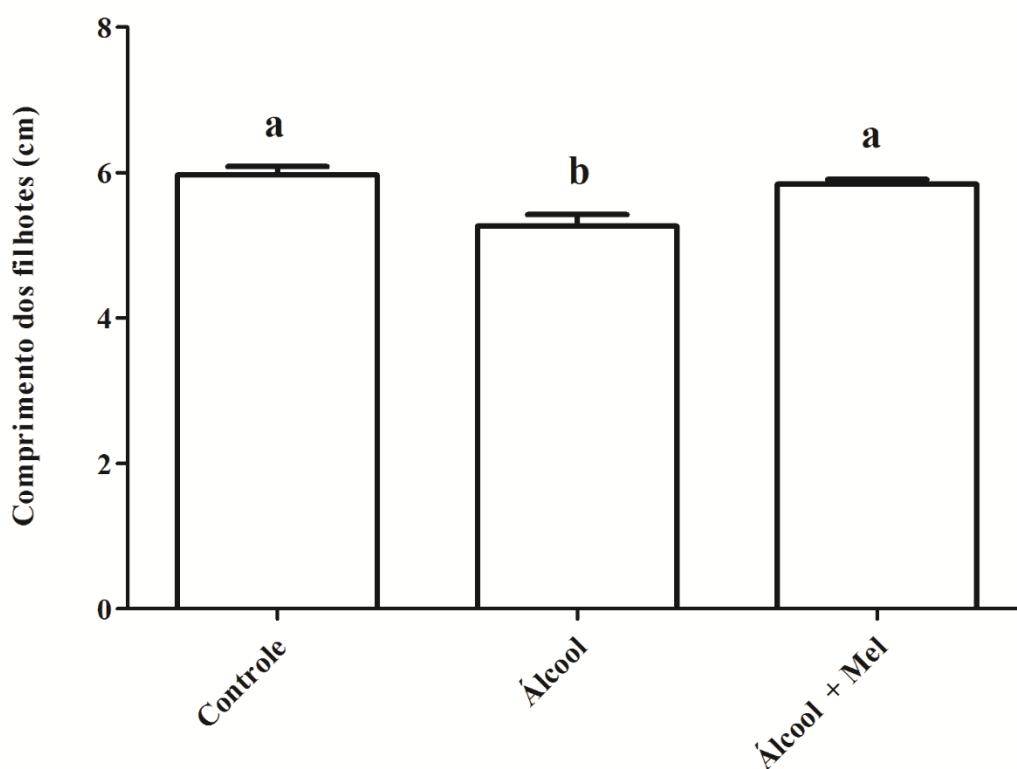
746

747
748
749
750
751
752
753
754
755
756
757
758



759 Figura 1: Peso dos filhotes ao nascimento. Médias seguidas pela mesma letra nas
760 linhas não diferem significativamente pelo teste Anova one-way com post hoc de
761 Tukey ($p < 0,05$).

762
763
764
765
766
767
768
769
770
771
772
773
774
775
776
777



778 Figura 2: Comprimento dos filhotes ao nascimento. Médias seguidas pela mesma
779 letra nas linhas não diferem significativamente pelo teste Anova one-way com post
780 hoc de Tukey ($p < 0,05$).

781
782
783
784
785
786
787
788
789
790
791
792
793
794
795
796
797
798
799
800
801
802
803
804
805
806
807
808
809

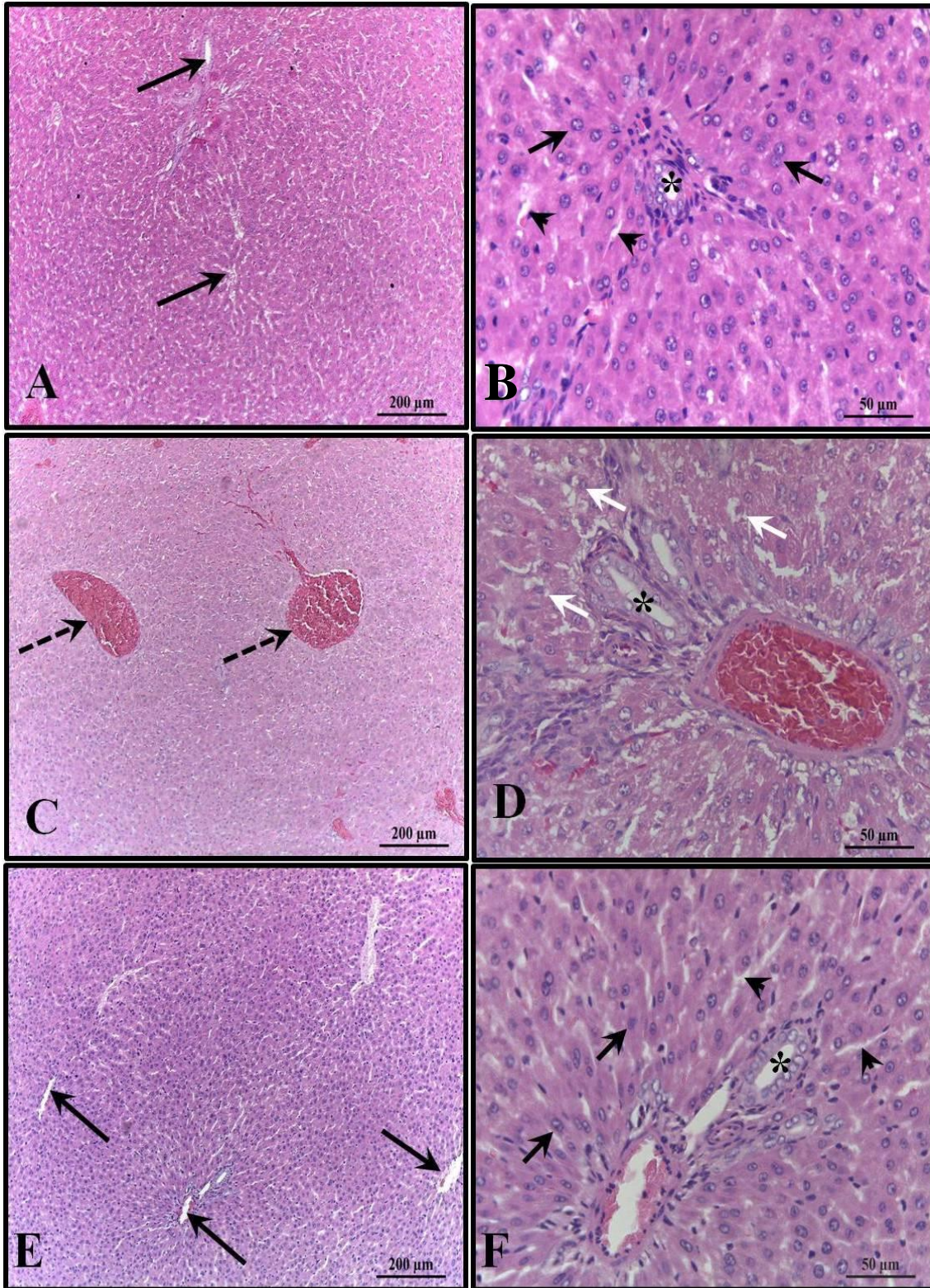


Figura 3: Fígado dos animais aos 30 dias de vida. (A-B) – Controle; (C-D) – Álcool e
(E-F) – Álcool + Mel. Setas longas- veia centrolobular; Setas curtas – cordões de
hepatocitos; Asterisco – ducto bilífero; Ponta de setas – sinusoides; Setas tracejadas
– cogestão da veia centrolobular; Setas brancas – hepatocitos apresentando
esteatose. H.E.

810
811
812
813
814
815
816
817
818
819
820
821
822
823
824
825
826
827
828
829
830
831
832
833
834
835
836
837

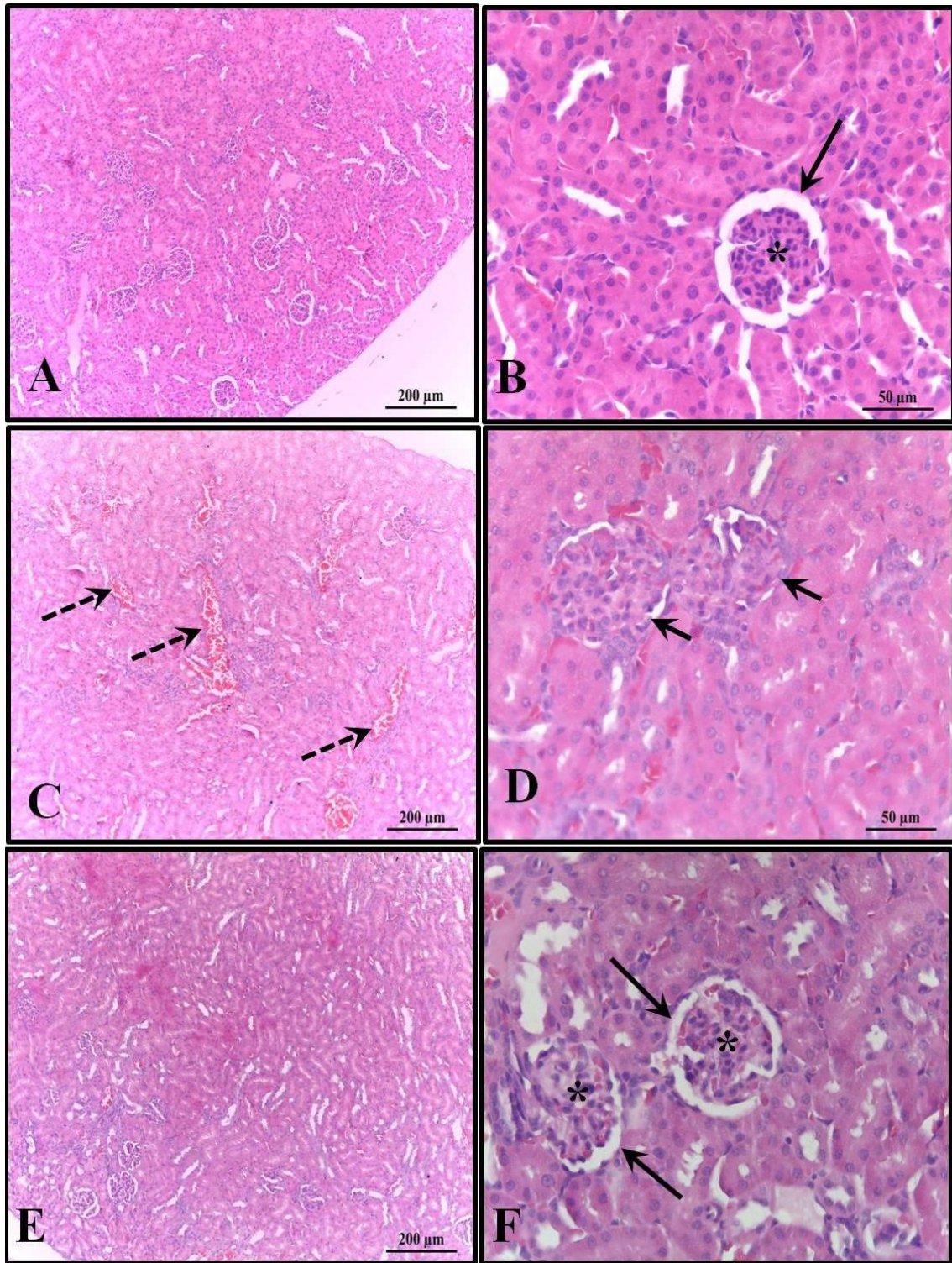


Figura 4: Rins dos animais aos 30 dias de vida. (A-B) – Controle; (C-D) – Álcool e
(E-F) – Álcool + Mel. Setas longas – capsula de Bowman; Asterisco – glomérulo;
Setas tracejadas – congestão cortical; Setas curtas – ausência do espaço
subcapsular. H.E.

838 **Tabela 1.** Média \pm desvio padrão do percentual do parênquima lobular e não lobular
 839 no fígado dos animais aos 30 dias de vida.

Grupos	Controle	Álcool	Álcool + Mel	P
Parênquima Lobular	81,59 \pm 2,95a	73,26 \pm 1,40b	80,53 \pm 1,42a	0,0050
Parênquima Não Lobular	18,43 \pm 2,97a	26,50 \pm 1,04b	19,50 \pm 1,48a	0,0053

Médias seguidas pela mesma letra nas linhas não diferem significativamente pelo teste Anova *one-way* com post hoc de Tukey ($p < 0,05$).

840
 841 **Tabela 2.** Média \pm desvio padrão do diâmetro do glomerular (DG), volume do
 842 glomérulo (VG), diâmetro (DCB), volume (VCB) da cápsula de Bowman nos rins dos
 843 animais aos 30 dias de vida.

Grupos	Controle	Álcool	Álcool + Mel	P
DG (μm)	6629 \pm 351a	4670 \pm 121b	6302 \pm 157a	0,0017
VG (μm^3)	35212 \pm 3584a	20329 \pm 1734b	33319 \pm 216a	0,0094
DCB (μm)	7338 \pm 296a	5877 \pm 380b	7202 \pm 110a	0,0024
VCB (μm^3)	41645 \pm 544a	30881 \pm 761b	42972 \pm 464a	0,0317

844 Médias seguidas pela mesma letra nas linhas não diferem significativamente pelo
 845 teste Anova *one-way* com post hoc de Tukey ($p < 0,05$).

846 **DISCUSSÃO**

847 A exposição intra-uterina ao álcool pode causar diversos efeitos deletérios ao
848 feto ou embrião, como anomalias estruturais e deficiências comportamentais e
849 neurocognitivas, de forma que, o conjunto dessas alterações é denominado
850 Desordens do Espectro Alcoólico Fetal (DEAF), e tem como um dos primeiros
851 sintomas no pré-natal, a deficiência de crescimento (comprimento e / ou peso) que
852 possivelmente persiste no pós-natal (HOYME *et al.*, 2005; MESQUITA; SEGRE,
853 2009).

854 Neste trabalho foi observada no grupo II (álcool) uma relação entre a
855 diminuição dos pesos e comprimentos dos filhotes com o consumo do álcool pelas
856 matrizes, já que nos grupos I (controle) e III (Álcool+Mel.) não houve diferenças
857 significativas para este resultado. Autores como Domingues *et al.* (2009) também
858 constatou a interferência do etanol no crescimento dos fetos. Visto que o consumo
859 em excesso do álcool pode prejudicar a capacidade materna de manter o
860 desenvolvimento do feto, interferindo na absorção de nutrientes pela genitora e
861 causando a vasoconstrição do cordão umbilical e da placenta alterando a sua
862 capacidade de fornecer nutrientes para o feto através do fluxo sanguíneo
863 (GOODGLETT; HORN, 2001; MINCIS; MINCIS, 2006). Por sua vez, a melatonina
864 associada ao álcool no grupo III (Álcool+Mel.) foi capaz de proteger contra possíveis
865 alterações na placenta e manter a absorção de nutrientes pela mãe, preservando o
866 fluxo sanguíneo e o crescimento do feto. Assim como, Nagai *et al.* (2008) também
867 verificou em seu estudo que o tratamento com melatonina evitou a restrição do
868 crescimento fetal e danos oxidativos na placenta.

869 Nas análises histopatológicas dos fígados do grupo II (álcool) foram detectadas
870 congestão nas veias centrolobular e porta, além de esteatose, a qual é considerada
871 como o primeiro estágio da doença hepática alcoólica, sendo uma consequência
872 direta dos impactos causados pelo metabolismo do álcool (BREITKOPF *et al.*, 2009).
873 A esteatose pode ser provocada pelo acúmulo de NADH nos hepatócitos durante o
874 metabolismo do etanol, causando alterações no metabolismo de lipídios, ao inibir a
875 β -oxidação dos ácidos graxos e aumentar sua síntese para desfazer do excesso de
876 hidrogênio. Além disso, outros mecanismos também podem levar à esteatose, já que
877 com a ingestão de etanol também ativa as células de kupffer através das
878 endotoxinas, e essas células liberam citocinas pró-inflamatórias, como o Fator de

879 Necrose Tumoral (TNF- α), sendo essa ação estimulada ainda pelo estresse
880 oxidativo devido a peroxidação de lipídeos que é associada à regulação acentuada
881 de TNF- α , dessa forma aumenta a liberação de ácidos graxos livres e a lipogênese,
882 além da oxidação lipídica que é inibida (BREITKOPF *et al.*, 2009; SOZIO; CRABB,
883 2008; ALBANO, 2006).

884 No entanto, não houve alterações avançadas no parênquima hepático do grupo
885 I (controle), já que a esteatose tem graus de leve a avançado, podendo o primeiro
886 ser reversível através de uma alimentação saudável, e esse menor grau pode ter
887 uma causa não alcoólica, relacionada com a alimentação (BARBOSA; ALMEIDA,
888 2019) o que certamente explica esse baixo grau de esteatose no grupo que não foi
889 exposto ao álcool. Enquanto que o grupo III (Álcool+Mel) não apresentou essas
890 alterações, mostrando que possivelmente a melatonina materna chegou ao feto
891 através da placenta e exerceu o seu possível potencial protetor sobre as lesões
892 causadas ao fígado da prole. Sabe-se que a melatonina tem atividade antioxidante,
893 anti-inflamatória, propriedades protetoras contra o estresse oxidativo e também
894 previne esteatose hepática alcoólica (ZHANG *et al.*, 2017). De acordo com Hu *et al.*
895 (2009) a melatonina, em seu trabalho, foi capaz de prevenir a produção de radicais
896 livres e de TNF- α pelas células de Kupffer, reduzindo significativamente a esteatose,
897 a peroxidação lipídica e a expressão de citocinas pró-inflamatórias no fígado de
898 ratos submetidos ao consumo de álcool. Assim como neste trabalho as presentes
899 descobertas sugerem que a administração de melatonina pode deter o
900 desenvolvimento da lesão hepática causada na prole devido a ingestão de álcool
901 pelas matrizes.

902 Uma vez que o álcool chega à corrente sanguínea materna e
903 conseqüentemente ao feto, atinge diversos órgãos como os rins, tanto que em
904 diagnósticos para os Defeitos do Nascimento Relacionados ao Álcool (ARBD)
905 incluem diversas alterações na morfologia renal (SEGRE, 2010). Desta forma, no
906 grupo II (álcool) foram constatadas nos achados histológicos e morfométricos,
907 congestão na região cortical e ainda ausência do espaço subcapsular nos
908 corpúsculos, além da redução significativa do volume e diâmetro dos glomérulos e
909 da capsula de Bowman. De acordo com Oliveira *et al.* (2011) em sua pesquisa o
910 grupo de ratos que foram induzidos ao alcoolismo apresentaram redução do espaço
911 da capsula de Bowman e da área glomerular quando comparados ao controle.

912 Estudos já constataram a relação da Doença Aterosclerótica da Artéria Renal
913 (DAAR) com o consumo crônico de álcool o que leva à atrofia dos rins, assim como,
914 com a intensificação da produção de espécies reativas de oxigênio pelo
915 metabolismo do etanol, que podem afetar os rins e causar danos nos túbulos renais,
916 ademais esses radicais livres afetam também células do sistema imunológico e
917 estimula a produção de citocinas pró-inflamatórias o que pode levar ao
918 desenvolvimento de doenças renais (KONOPKA, *et al.* 2007; BARR, *et al.*, 2016;
919 VARGA, *et al.*, 2017; WANG, *et al.*, 2017). Tais como glomerulonefrite, insuficiência
920 renal aguda ou progressiva e nefrite (AGARWAL, 2001). Enquanto que nos grupos II
921 (controle) e III (Álcool + mel) não apresentaram essas lesões nos rins o que indica a
922 ação da melatonina com seus efeitos anti-inflamatório, antioxidante e moduladora de
923 citocinas.

924 **CONCLUSÃO**

925 Assim, conclui-se que a melatonina foi capaz de alcançar o organismo materno
926 e interferiu e amenizou os efeitos danosos que o etanol exerceu sob o fígado e os
927 rins da prole cujas matrizes foram submetidas ao consumo crônico de álcool.
928 Apresentando também atuação positiva desse hormônio sobre o peso e
929 comprimento, fazendo com que o excesso de álcool não alterasse a absorção e o
930 transporte de nutrientes entre a mãe e os filhotes. Demonstrando assim, que a
931 melatonina pode ser um importante coadjuvante no tratamento dos danos causados
932 pelo álcool a filhos de mulheres etilistas.

933

934

935

936

937

938

939

940

941

942 **REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS**

- 943 ABD-ALLAH, A. R. A.; EL-SAYED, M. E.; ABDEL-WAHAB, M. H.; HAMADA, F. M. A.
944 Effect of melatonin on estrogen and progesterone receptors in relation to
945 uterine contraction in rats. **Pharmacol. Res.**, v. 47, p. 349 – 354, 2003.
- 946 AGARWAL, R. Add-on angiotensin receptor blockade with maximized ACE
947 inhibition. *Kidney Int.* v. 59, n. 6, p. 2282-2289, 2001.
- 948 AKAOKA, K.; WHITE, R. H.; RAAFAT, F. Human glomerular growth during
949 childhood: a morphometric study. **J. Pathol.**, v. 173, p. 261-268, 1994.
- 950 ALBANO, E. Alcohol, oxidative stress and free radical damage. **Proceedings of the**
951 **Nutrition Society.** v.65, p. 278-290, 2006.
- 952 ALVES, R. S. C.; CIPOLLA-NETO, J.; NAVARRO, J. M.; OKAY, Y. A melatonina e o
953 sono em crianças. **Pediatria (São Paulo)**, São Paulo, v. 20, n. 2, p.99-
954 105,1998.
- 955 ANDRADE, Z. A. As relações entre álcool e fibrose hepática. **Arquivos Médicos do**
956 **Abc**, Salvador, v. 31, n. 2, p.17-18, 2006.
- 957 ARAÚJO-FILHO, J. L. S.; MELO-JÚNIOR, M. R.; VEIGA, R. K. A.; MACHADO, M. C.
958 F. P.; PATU, V. J. R. M.; PONTES-FILHO, N. T. Análise histomorfométrica do
959 coração de ratos expostos indiretamente ao etanol e à desnutrição crônica
960 durante o período perinatal. **Rev. Ciênc. Méd. Biol.**, v. 6, n. 1, p. 17-25, 2007.
- 961 BARBOSA, F. S., ALMEIDA, M. E. F. Doença Hepática Gordurosa Não Alcoólica:
962 um problema global de caráter reversível. *J. Health Biol. Sci.*, v. 7, n. 3, p. 305-
963 311, 2019.
- 964 BARR, T., HELMS, C., GRANT, K., & MESSAOUDI, I. Efeitos opostos do álcool no
965 sistema imunológico. *Progresso em neuro-psicofarmacologia e psiquiatria*
966 *biológica*, v.65, p.242-251, 2016.
- 967 BATISTA, A. H.; SEGUI, G. P.; CANDINA, H. R. Alteraciones en las características
968 morfométricas del riñón de ratas albinas machos provocadas por la ingestión

- 969 crônica de etanol desde la adolescencia. **Rev. Cubana Invest. Biomédicas**,
970 Havana, v. 29, n. 2, p. 194-202,2010.
- 971 **BONA, S. Melatonina protege o fígado em um modelo experimental de cirrose.**
972 2014. 94 f. Dissertação (Mestrado em Medicina) - Universidade Federal do Rio
973 Grande do Sul, Porto Alegre.
- 974
- 975 **BORGES, K. E.; POLIZER, K.A.; SILVÉRIO, M.R.; GIMENES, T.F.; BERMEJO, V.J.**
976 **Exames de função renal utilizados na medicina veterinária. Revista Científica**
977 **Eletrônica de Medicina Veterinária**, Garça, v. 6 n. 11, 2008.
- 978 **BOTAS, F. M. C. O PAPEL DA MELATONINA.** 2014. 68 f. Dissertação (Mestrado
979 em ciências farmacêuticas) - Instituto Superior de Ciências da Saúde Egas
980 Moniz, Almada.
- 981 **BREITKOPF, K.; NAGY, L.E.; BEIER, J.I.; MUELLER, S.; WENG, H.; & DOOLEY, S.**
982 **Perspectivas experimentais atuais sobre a progressão clínica da doença**
983 **hepática alcoólica. Alcoolismo, pesquisa clínica e experimental.** v.33, n.10,
984 p. 1647-1655, 2009.
- 985 **BUCHO, M. S. C. R. C. Fisiopatologia da Doença Hepática Alcoólica.** 2012. 57 f.
986 Dissertação (Mestrado em Ciências Farmacêuticas) - Universidade Fernando
987 Pessoa, Porto.
- 988 **BURD, L.; ROBERTS, D.; OLSON, M.; ODENDAAL, H.** Ethanol and the placenta: A
989 review. **The Journal Of Maternal-fetal And Neonatal Medicine**, Stellenbosch,
990 v. 20, n. 5, p.361-375, 2007.
- 991 **BURGOS, M. G. P. A. MEDEIROS, M. C.; BION, F. M.; PESSOA, D. C. N. P.** Efeitos
992 de bebidas alcólicas em mães lactantes e suas repercussões na prole. **Rev.**
993 **Bras. Saúde Matern. Infant**, Recife, v. 2, n. 2, p.129-135, 2002.
- 994 **CAO, Y.; WILLETT, W. C.; RIMM, E. B.; STAMPFER, M. J.; GIOVANNUCCI, E. L.**
995 **Light to moderate intake of alcohol, drinking patterns, and risk of cancer: results**
996 **from two prospective US cohort studies. Bmj: British Medical Journal,**
997 **Cambridge**, v. 351, n. 1, p.1-8, 2015.

- 998 CARNEIRO, F. V. P.; JORGE, M. S. B.; BATISTA, F. L. R. O alcoolismo e suas
999 consequências: aspectos físicos e psíquicos. **Revista da Rede de**
1000 **Enfermagem do Nordeste**, Fortaleza, v. 6, n. 1, p.54-61, 2005.
- 1001 CARPENTIERI, A.; BARBOZA, G. D.; ARECO, V.; LÓPEZ, M. P.; TALAMONI, N. T.
1002 Novas perspectivas no uso de melatonina. **Pharmacological Research**, v. 65,
1003 n. 4, p. 437-444, 2012.
- 1004 CDC (Centers for Disease Control and Prevention). **Distúrbios fetais do espectro**
1005 **do álcool (FASDs)**. 2019.
- 1006 CECCHIN, E.; MARCHI, S. Uso indevido de álcool e danos renais. **Addiction**
1007 **Biology**, v. 1, n. 1, 7–17, 1996.
- 1008 DOMINGUES, J. A.; TOLEDO, M. T.; MORAES, S. G. Análise histomorfológica do
1009 fígado materno e fetal de ratas prenhes desnutridas submetidas à exposição ao
1010 etanol. **Revista da Faculdade de Ciências Médicas de Sorocaba**, Sorocaba,
1011 v. 11, n. 3, p.9-17, 2009.
- 1012 ELAMIN, E. E.; MASCLÉE, A. A.; DEKKER, J.; JONKERS, D. M. Ethanol metabolism
1013 and its effects on the intestinal epithelial barrier. **Nutrition Reviews**, v. 71, n. 7,
1014 p. 483–499, 2013.
- 1015 ENGELMAN, M. F. B.; NETO, J. G.; ANDRADE, C. H. V.; Hernandez, R.; Goulart, L.
1016 B. N. T. Estudo morfométrico do fígado de ratos submetidos a doses supra-
1017 fisiológica de tiroxina. *Arq. Bras. Endocrinol. Metab.*, v.45, p.173-179, 2001.
- 1018 FANAN, S. **Estudos *in vitro* sobre a atividade antioxidante antimutagênica e**
1019 **potencial de risco da melatonina**. 1999. 106 f. Dissertação (Mestrado em
1020 Ciências Biológicas) - Universidade Estadual de Campinas, Campinas.
- 1021 FONSECA, C. F.; RODRIGUES, F. F. AÇÃO DO ETANOL NO FIGADO. **Altus**
1022 **Ciência: Revista Acadêmica Multidisciplinar da Faculdade Cidade de João**
1023 **Pinheiro**, João Pinheiro, v. 07, n. 07, p.75-90, 2018.

- 1024 FORTEA, S. M.; BADENES, C. J.; ARNAU, S. M^a A. Enzimas del metabolismo del
1025 etanol: su posible contribución a la predisposición genética del alcoholismo.
1026 Rev. Adicciones, v. 11, n. 2, p. 115-126, 1999.
- 1027 GIGLIOTTI, A.; BESSA, M. A. Síndrome de Dependência do Álcool: critérios
1028 diagnósticos. **Rev Bras Psiquiatria**, Curitiba, v. 26, n. 1, p.11-13, 2004.
- 1029 GONÇALVES, C. S.; PEREIRA, F. E. L. Hepatopatia Alcoólica: Patogênese e
1030 Tratamento. **Programa de Educação Médica Continuada**: Sociedade
1031 Brasileira De Hepatologia, Vitória, v. 7, n. 102, p.1799-1807, 2007.
- 1032 GONÇALVES, L. I. B. **Alcoolismo e Cirrose Hepática**. 2009. 173 f. Dissertação
1033 (Mestrado Integrado em Medicina) - Universidade da Beira Interior, Covilhã.
- 1034 GOODLETT, C. R.; HORN, K. H. Mechanisms of Alcohol-Induced Damage to the
1035 Developing Nervous System. **National Institute on Alcohol Abuse and**
1036 **Alcoholism**. 2001.
- 1037 GRINFELD, H. Consumo nocivo de álcool durante a gravidez. In: ANDRADE, A. G.;
1038 ANTHONY, J. C.; SILVEIRA, C. M. **Álcool e suas consequências: uma**
1039 **abordagem multiconceitual**. Barueri: Editora Manole Ltda, p. 179-199, 2009.
- 1040 GUERRERO, J. M.; CARRILLO-VICO, A.; LARDONE, P. J. La Melatonina.
1041 **Investigación y Ciencia**, Barcelona, p.30-38, 2007.
- 1042 HOYME, H.E.; MAY, P.A.; KALBERG, W.O.; KODITUWAKKU, P.; GOSSAGE, J.P.;
1043 TRUJILLO, P.M. A practical clinical approach to diagnosis of fetal alcohol
1044 spectrum disorders: clarification of the 1996 institute of medicine criteria.
1045 **Pediatrics**. v.115, n.1, p.39-47, 2005.
- 1046 HU, S.; YIN, S.; JIANG, X.; HUANG, D.; SHEN, G. A melatonina protege contra a
1047 lesão hepática alcoólica ao atenuar o estresse oxidativo, a resposta
1048 inflamatória e a apoptose. **European Journal of Pharmacology**, v. 616, n. 1-3,
1049 p. 287-292, 2009.
- 1050 IBGE (Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística), **Pesquisa Nacional de Saúde**.
1051 2020.

- 1052 KACHANI, A, T.; BRASILIANO, S.; HOCHGRAF, P. B. O impacto do consumo
1053 alcoólico no ganho de peso. **Rev. Psiq. Clín**, São Paulo, v. 35, n. 1, p.21-24,
1054 2008.
- 1055 KONOPKA, C.L, JURACH A, WENDER O.C. *Experimental model for the study of*
1056 *chronic renal ischemia in rats: morphologic, histological and ultra-structural*
1057 *analysis*. **Acta Cir Bras**. v. 22, n.1, p.12-21, 2007.
- 1058 LARANJEIRA, R.; REIS, A. D. Tratamento Farmacológico da Síndrome de
1059 Dependência do Álcool. **Uniad (unidade de Pesquisa em álcool e Drogas)**,
1060 São Paulo, p. 1-18, 2009.
- 1061 LARATO, D. C. Oral Tissue Changes in the Chronic Alcoholic. **Journal of**
1062 **Periodontology**, v.43, n. 12, p. 772–773, 1972.
- 1063 LIEBER, C. S.; ABITTAN, C. S. Pharmacology and metabolism of alcohol, including
1064 its metabolic effects and interactions with other drugs. **Clinics in Dermatology**,
1065 v. 17, n. 4, 365–379, 1999.
- 1066 MAGANHIN, C. C.; CARBONE, A. A. F.; HATTY, J. H.; FUCHS, L. F. P.; OLIVEIRA-
1067 JÚNIOR, I. S.; SIMÕES, M. J.; SIMÕES, R. S.; BARACAT, E. C.; SOARES-JR,
1068 J. M. Efeitos da melatonina no sistema genital feminino: Breve revisão. **Rev**
1069 **Assoc Med Bras**, São Paulo, v. 28, n. 3, p.267-271, 2008.
- 1070 MARCO, E. M.; PEÑASCO, S.; HERNÁNDEZ, M. D.; Gil, A.,; BORCEL, E.; MOYA,
1071 M.; GINÉ, E.; LÓPEZ-MORENO, J. A.; GUERRI, C.; LÓPEZ-GALLARDO, M.;
1072 RODRÍGUEZ DE FONSECA, F. Long-term effects of intermittent adolescent
1073 alcohol exposure in male and female rats. **Front. Behav. Neurosci.**, v. 11, n.
1074 233, p. 1-13, 2017.
- 1075 MATTA, A. P. L. F.; SILVA, A. T. C., CARVALHO, F. A. R.; SILVEIRA, J. A.;
1076 VARGAS, N. C. Álcool e gestação: possíveis efeitos, mecanismos de ação e
1077 medidas preventivas. **Revista Científica da Faminas**, Muriaé v. 4, n. 2, p.11-
1078 26, 2008.
- 1079 MESQUITA, M. A.; SEGRE, C. A. M. Congenital malformations in newborns of
1080 alcoholic mothers. **Einstein**, São Paulo, v. 8, n. 4, p.461-466, 2010.

- 1081 MESQUITA, M. A.; SEGRE, C. A. M. Frequência dos efeitos do álcool no feto e
1082 padrão de consumo de bebidas alcoólicas pelas gestantes de maternidade
1083 pública da cidade de São Paulo. **Rev Bras Crescimento Desenvolvimento**
1084 **Hum.**, São Paulo, v. 1, n. 19, p.63-77, 2009.
- 1085 MINCIS, M.; MINCIS, R. Álcool e o Fígado. **Rev. Ged (gastroenterologia**
1086 **Endoscopia Digestiva)**, São Paulo, v. 30, n. 4, p.152-162, 2011.
- 1087 MINCIS, M.; MINCIS, R. Doença Hepática Alcoólica: Diagnóstico e
1088 Tratamento. **Prática Hospitalar**, São Paulo, n. 48, p.113-118, 2006.
- 1089
- 1090 MOIMAZ, S. A. S.; SALIBA, N. A.; ZINA, L. G. Condição periodontal durante a
1091 gestação em um grupo de mulheres brasileiras. **Cienc Odontol Bras**, São
1092 José dos Campos, v. 9, n. 4, p.59-66, 2006.
- 1093 MOUSTAFA, A. M; EL-SAYED, E. M; BADARY, O. A; MANSOUR, A. M; HAMADA,
1094 F. M. A. Effect of bromocriptine on uterine contractility in near term pregnant
1095 rats. **Pharmacol. Res.**, v. 39, n. 2, p. 89 – 95, 1999.
- 1096 NAGAI, R.; KAZUSHI, W.; AKIHIKO, W.; FUMIAKI, H.; KOICHI, S.; YOSHIHIRO, H.;
1097 RINA, I.; TAKAO, F. *Melatonin Preserves Fetal Growth in Rats by Protecting*
1098 *against Ischemia/Reperfusion-Induced Oxidative/Nitrosative Mitochondrial*
1099 *Damage in the Placenta.* **Journal of Pineal Research.** v.45, n.3, p. 271– 76,
1100 2008.
- 1101 NETO, J. A. S.; CASTRO, B. F. Melatonina, ritmos biológicos e sono - uma revisão
1102 da literatura. **Rev Brasileira de Neurologia**, Rio de Janeiro, v. 44, n. 1, p.5-11,
1103 2008.
- 1104 NUNES, P. P.; MOREIRA, A. L. **FISIOLOGIA HEPÁTICA:** Texto de Apoio. 2007. 26
1105 f. - Serviço de Fisiologia, Faculdade de Medicina da Universidade do Porto,
1106 Porto.
- 1107 OLIVEIRA, A. S.; KERSUL, A. P.; PRADO, J. P.; OLIVEIRA, J.A.; ROMÃO, M. O. C.;
1108 TERRA, F. S.; COSTA, A. M. D. D.; GARCIA, J. A. D.; Soares, E. A. Efeitos do
1109 alcoolismo crônico na morfologia renal de ratos Wistar. **Rev Bras Clin Med.**,
1110 São Paulo, v. 9, n. 1, p.46-49, 2011.

- 1111
- 1112 OLIVEIRA, G. C.; DELL'AGNOLO, C. M.; BALLANI, T. S. L.; CARVALHO, M. D. B.;
- 1113 PELLOSO, S. M. Consumo Abusivo de Álcool Em Mulheres. **Rev Gaúcha**
- 1114 **Enferm**, Porto Alegre, v. 33, n. 2, p.60-68, 2012.
- 1115 OLIVEIRA, T. R.; SIMÕES, S. M. F. O CONSUMO DE BEBIDA ALCÓOLICA PELAS
- 1116 GESTANTES: UM ESTUDO EXPLORATÓRIO. **Esc Anna Nery Rev Enferm**,
- 1117 Rio de Janeiro, v. 11, n. 4, p.632-638, 2007.
- 1118 OMS (Organização Mundial de Saúde). **Relatório Global sobre Álcool e Saúde**,
- 1119 Genebra, 2018.
- 1120 OPAS (Organização Pan-Americana da Saúde). Washington D.C., 2019.
- 1121 PAGET, G. E.; BARNE, J. M. **Evaluation of results: quantitative application in**
- 1122 **different species**. In: Laurance, D. R.; Bacharach, A. L. editors. Evaluation of
- 1123 drug activities: pharmacometrics, vol. 1. p. 161. 9th ed. New York: Academic
- 1124 Press; 1994.
- 1125 PAGTALUNAN, M. E.; DRACHMAN, J. A.; MEYER, T. W. Methods for estimating the
- 1126 volume of individual glomeruli. *Kidney Int.*, v. 57, p. 2644-2649, 2000.
- 1127 POPOVA, S.; LANGE, S.; PROBST, C.; GMEL, G; REHM, J. Estimation of national,
- 1128 regional, and global prevalence of alcohol use during pregnancy and fetal
- 1129 alcohol syndrome: a systematic review and meta-analysis. **Lancet Glob**
- 1130 **Health**, v. 5, p. 290-299, 2017.
- 1131 REIS, G. A.; GÓIS, H. R.; ALVES, M. S.; PARTATA, A. K. Alcoolismo e seu
- 1132 tratamento. **Revista Científica do Itpac**, Araguaína, v. 4, n. 2, p.1-11, 2014.
- 1133
- 1134 REITER, R.J.; TAN, D.X.; KORKMAZ, A.; ROSALES-CORRAL, S. A. A melatonina e
- 1135 os ritmos circadianos estáveis otimizam a fisiologia materna, placentária e
- 1136 fetal. **Human Reproduction Update**, v. 20, n. 2, p. 293–307, 2013.
- 1137 RODRIGUES, L. P. S. **EFEITOS NO FETO DA INGESTÃO DE ÁLCOOL DURANTE**
- 1138 **A GRAVIDEZ**. 2014. 53 f. Dissertação (Mestrado em ciências farmacêuticas)-
- 1139 Universidade Fernando Pessoa, Porto.

- 1140 SANTO, E. V. G. E. Estilos de vida na gravidez, evidências e recomendações. 2015.
1141 55 f. Dissertação (Mestrado em Medicina) - **Repositório Científico da Uc,**
1142 **Universidade de Coimbra,** Coimbra.
- 1143 SANTOS, A. M. R; MOTTA, C. M.; SOUZA, E. C. A; MORAES, S. G. Análise
1144 histomorfológica do fígado de ratas e de seus fetos expostos ao álcool durante
1145 a gestação. **Rev.fac.ciênc.méd.sorocaba,** Sorocaba, v. 12, n. 4, p.10-14,
1146 2010.
- 1147 SCHEIDT, L.; FRIES, G. R.; STERTZ, L.; CABRAL, J. C. C.; KAPCZINSKI, F.;
1148 ALMEIDA, R. M. M.; Ethanol during adolescence decreased the BDNF levels in
1149 the hippocampus in adult male Wistar rats, but did not alter aggressive and
1150 anxiety-like behaviors. **Trends Psychiatry Psychother.,** v. 7, n. 3, p. 143-151,
1151 2015.
- 1152 SEGRE, C. A. M. Efeitos do álcool na gestante, no feto e no recém-nascido.
1153 Sociedade de Pediatria de São Paulo, 2010.
- 1154 SILVA, J. C. S.; PONTES FILHO, N. T.; MELO JÚNIOR, M. R.; SILVA, T. L. A.;
1155 NUNES, M. J. G.; MACAÚBAS, T. C.**Efeitos da desnutrição e etanol na**
1156 **morfologia de rins de ratos: uma revisão sistemática.** 2009. 7 f. TCC
1157 (Graduação em Nutrição) -Universidade Federal de Pernambuco, Recife.
- 1158 SOZIO, M.; CRABB, D.W. Metabolismo de álcool e lipídios. **Jornal americano de**
1159 **fisiologia. Endocrinologia e metabolismo.** v. 295, n. 1, 2008.
- 1160 SOLÍS-HERRUZO, J. A.; SOLÍS-MUÑOZ, P. Melatonina e estresse oxidativo.
1161 **Revista Espanhola de Enfermeiras Digestivas,** Madrid, v. 101, n. 7, p.453-
1162 459, 2009.
- 1163 SOUZA, P. C. **Avaliação dos efeitos da melatonina associada à hipotermia**
1164 **tópica na lesão por isquemia e reperfusão renal em ratos.** 2018. 34 f.
1165 Dissertação (Mestrado em Medicina) - Universidade Federal do Rio Grande do
1166 Sul, Porto Alegre.

- 1167 SOUZA, W. L.; MORAIS, E. A. Atividade antioxidante da melatonina sobre o
1168 estresse oxidativo em espermatozoides: revisão de literatura. **Nutritime**
1169 **Revista Eletrônica**, Viçosa, v. 13, n. 5, p.4831-4839, 2016.
- 1170 TAMURA, E. K. **Efeito da melatonina sobre a produção endotelial de óxido**
1171 **nítrico in vitro e in vivo**. 2009. 68 f. Tese (Doutorado em Ciências Biológicas)
1172 -Universidade de São Paulo, São Paulo.
- 1173 THOMAS, L.; PURVIS, C.C; DREW, J.E.; ABRAMOVICH, D.R.; WILLIAMS, L.M.
1174 Receptores de melatonina no cérebro fetal humano: ligação de 2- [125I]
1175 iodomelatonina e expressão do gene MT1. **Journal of Pineal Research**, v. 33,
1176 n. 4, p. 218–224, 2002.
- 1177 TIRAPELLI, L. F.; TIRAPELLI, D. P. C.; SCHIMMING, B. C. Alterações ultra-
1178 estruturais das glândulas parotidas de ratos (*Rattus norvegicus*) submetidas ao
1179 alcoolismo crônico experimental. **Rev. chil. anat.** Temuco, v. 19, n. 2, p. 175-
1180 182, 2001.
- 1181 VARGA, Z.V.; MATYAS, C.; PALOCZI, J.; PACHER, P. Uso indevido de álcool e
1182 lesão renal: evidências epidemiológicas e mecanismos potenciais. Pesquisa
1183 sobre álcool: revisões atuais, v.38, n.2, p. 283-288, 2017.
- 1184 VARLINSKAYA, E. I.; SPEAR, L. P.; SPEAR, N. E. *Acute effects of ethanol on*
1185 *behavior of adolescent rats: Role of social context.* **Alcohol Clin. Exp. Res.**, v.
1186 25, n. 3, p. 377–385, 2001.
- 1187 VEIGA, R. K. A.; MELO-JÚNIOR, M. R.; ARAÚJO-FILHO, J. L. S.; MELLO, L. A.;
1188 PONTES-FILHO, N. T. Alterações morfológicas no timo, baço e placas de
1189 Peyer durante a exposição pré e pós-natal ao álcool. **Rev. Eletronica Farm.**, v.
1190 4, n. 1, p. 32-42, 2007.
- 1191 VIEIRA, J. M. F. **METABOLISMO DO ETANOL**. 2012. 70 f. Dissertação (Mestrado
1192 em Ciências Farmacêuticas) - Universidade Fernando Pessoa, Porto.
- 1193 WANG, L.; ZHU, Y.; WANG, L.; HOU, J.; GAO, Y.; SHEN, L.; ZHANG, J. Efeitos da
1194 exposição crônica ao álcool na lesão renal aguda induzida por isquemia-

- 1195 reperfusão em camundongos: o papel da β -arrestina 2 e da glicogênio sintase
1196 quinase 3. **Medicina experimental e molecular**. v. 49, n. 6, 2017.
- 1197 ZHANG, H.-M.; ZHANG, Y. Melatonina: um antioxidante bem documentado com
1198 ações pró-oxidantes condicionais. **Journal of Pineal Research**, v. 57, n. 2, p.
1199 131-146, 2014.
- 1200 ZHANG, J.J.; MENG, X.; LI, Y.; ZHOU, Y.; XU, D.P.; Li, S.; Li, H.B. Efeitos da
1201 melatonina em doenças e lesões hepáticas. **Jornal internacional de ciências**
1202 **moleculares**, v. 18, n.4, p. 673, 2017.