



**UNIVERSIDADE FEDERAL RURAL DE PERNAMBUCO**

**DEPARTAMENTO DE BIOLOGIA**

**CURSO DE BACHARELADO EM CIÊNCIAS BIOLÓGICAS**

**AVALIAÇÃO DOS EFEITOS DA MELATONINA SOBRE A PROLE DE RATAS  
SUBMETIDAS AO CONSUMO CRÔNICO DE ÁLCOOL DURANTE A GESTAÇÃO**

**EDUARDA GOMES MONTEIRO DE OLIVEIRA**

**RECIFE  
2023**

EDUARDA GOMES MONTEIRO DE OLIVEIRA

**AVALIAÇÃO DOS EFEITOS DA MELATONINA SOBRE A PROLE DE RATAS  
SUBMETIDAS AO CONSUMO CRÔNICO DE ÁLCOOL DURANTE A GESTAÇÃO**

Monografia apresentada ao Curso de Bacharelado em Ciências Biológicas/UFRPE como requisito parcial para obtenção do grau de Bacharel em Ciências Biológicas.

Orientadora: Prof.<sup>a</sup> Dr<sup>a</sup> Valéria Wanderley Teixeira

RECIFE  
2023

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)

---

- 048a Oliveira, Eduarda Gomes Monteiro  
Avaliação dos efeitos da melatonina sobre a prole de ratas submetidas ao consumo crônico de álcool durante a gestação / Eduarda Gomes Monteiro Oliveira. - 2023.  
49 f. : il.
- Orientadora: Valeria Wanderley Teixeira.  
Inclui referências.
- Trabalho de Conclusão de Curso (Graduação) - Universidade Federal Rural de Pernambuco, Bacharelado em Ciências Biológicas, Recife, 2023.
1. Filhotes. 2. Ratas. 3. Estresse Oxidativo. 4. Antioxidante. 5. Alcoolismo . I. Teixeira, Valeria Wanderley, orient. II. Título

CDD 574

---

EDUARDA GOMES MONTEIRO DE OLIVEIRA

**AVALIAÇÃO DOS EFEITOS DA MELATONINA SOBRE A PROLE DE RATAS  
SUBMETIDAS AO CONSUMO CRÔNICO DE ÁLCOOL DURANTE A  
GESTAÇÃO**

Comissão Avaliadora:

---

Prof.<sup>a</sup> Dr.<sup>a</sup> Valéria Wanderley Teixeira – UFRPE

Orientadora

---

Dr. Érique Ricardo Alves

Titular

---

Doutoranda Yasmim Barbosa dos Santos – UFRPE

Titular

---

Doutoranda Maria Vanessa da Silva

Suplente

RECIFE  
2023

## **AGRADECIMENTOS**

Primeiramente, meus sinceros agradecimentos aos professores Álvaro Aguiar Coelho Teixeira e minha orientadora, Valéria Wanderley Teixeira por ter me concedido essa oportunidade tão importante em minha vida acadêmica de fazer parte do LABEMOVI, esse laboratório que foi minha segunda casa por muitos meses. Aprendi muito com essa convivência e sou muito feliz por ela, pois de verdade amo trabalhar em laboratório.

Obrigada a Ismaela Maria Ferreira de Melo que mesmo não trabalhando mais no nosso laboratório é de extrema importância ser lembrada aqui, já que foi literalmente essa mulher incrível que me treinou e me ensinou com muita paciência e amor pelo que fazia tudo que aprendi na minha estadia por lá. Além de ser um ser humano lindo por dentro é muito, mais muito inteligente e possui extrema experiência, obrigada Ismaela foi um prazer te conhecer.

Yasmim Barbosa da Santos e Bruno José do Nascimento, muito obrigada pela ajuda que ambos deram a mim com o desenvolver do projeto, através de seus conhecimentos acadêmicos após a saída da Ismaela Maria Ferreira de Melo. Agradeço ao meu pai que mesmo não morando comigo sempre me apoiou em todas as minhas escolhas, obrigada pai.

Grata a mim por não ter desistido mesmo em todos (e foram muitos) os momentos sombrios em minha vida durante todo o desenrolar dos anos. Mesmo com todas as circunstâncias indo contra, com tudo para dar errado, eu consegui.

E por fim, mas não menos importante, obrigada a uma amiga que fiz sem querer durante essa jornada de 4 anos e meio pela Universidade Federal Rural de Pernambuco, Aryane Alves da Silva. Você foi muito importante no processo já que é o lado equilibrado e positivo dessa amizade. Parte do meu aprendizado nesse

curso foi com você, por meio de trocas entre nós duas. É você uma das únicas pessoas que conheci nessa trajetória que quero levar pra vida, obrigada Aryane por ter passado maus bocados comigo durante a caminhada.

## Sumário

<b>LISTA DE TABELAS .....</b>	<b>8</b>
<b>LISTA DE FIGURAS .....</b>	<b>9</b>
<b>RESUMO .....</b>	<b>10</b>
<b>FUNDAMENTAÇÃO TEÓRICA.....</b>	<b>11</b>
Consumo de álcool e suas consequências.....	11
O álcool e sua metabolização.....	12
Álcool e suas consequências no fígado.....	14
Efeito do álcool no desenvolvimento embrionário e fetal .....	17
Melatonina e seu papel antioxidante.....	18
A melatonina e a gestação .....	20
<b>ABSTRACT .....</b>	<b>22</b>
<b>INTRODUÇÃO.....</b>	<b>23</b>
<b>MATERIAL E MÉTODOS .....</b>	<b>26</b>
<b>RESULTADOS .....</b>	<b>29</b>
<b>DISCUSSÃO.....</b>	<b>37</b>
<b>CONCLUSÃO.....</b>	<b>40</b>
<b>REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS .....</b>	<b>41</b>

## LISTA DE TABELAS

**Tabela 1.** Média  $\pm$  desvio padrão do percentual do parênquima lobular e não lobular no fígado dos animais. Médias seguidas das mesmas letras nas linhas não diferem entre si de acordo com o teste de Kruskal-Wallis com post-hoc Dunn ( $p < 0,05$ ) .....  
.....36

## LISTA DE FIGURAS

- Figura 1:** Média do número de filhotes por grupo experimental. Médias seguidas das mesmas letras não diferem entre si de acordo com o teste de Kruskal-Wallis com post-hocDunn ( $p < 0,05$ ). .....31
- Figura 2:** Peso dos filhotes ao nascimento. Médias seguidas das mesmas letras não diferem entre si de acordo com o teste de Kruskal-Wallis com post-hoc Dunn ( $p < 0,05$ ). .....32
- Figura 3:** Comprimento dos filhotes ao nascimento. Médias seguidas das mesmas letras não diferem entre si de acordo com o teste de Kruskal-Wallis com post-hoc Dunn ( $p < 0,05$ ). .....32
- Figura 4:** Fotomicrografia dos fígados dos animais dos grupos experimentais. A – B (controle); C –D (álcool); D - E (álcool + mel). Cordões de hepatócitos (setas); capilares sinusoides (setas curtas); sinusoides com congestão (setas tracejadas); veia centro lobular sem congestão (Vcl); Veia centro lobular com congestão (ponta de seta). Coloração H.E .....33
- Figura 5:** Histoquímica para o glicogênio nos fígados dos animais dos grupos experimentais. A (Controle); B (Álcool) e C (Álcool + Mel). Verificar forte marcação em A e C. Em D, quantificação em pixels do teor de glicogênio. Notar redução significativa em B. Coloração PAS. Médias seguidas das mesmas letras não diferem entre si de acordo com o teste de Kruskal-Wallis com post-hoc Dunn ( $p < 0,05$ ). .....34
- Figura 6:** Histoquímica para o colágeno nos fígados dos animais dos grupos experimentais. A (Controle); B (Álcool) e C (Álcool + Mel). Verificar forte marcação em B, principalmente em torno das veias centrolobular e porta (setas). Em D, quantificação em pixels do teor de colágeno. Notar aumento significativo em B Coloração tricrômico de Mallory. Médias seguidas das mesmas letras não diferem entre si de acordo com o teste de Kruskal-Wallis com post-hoc Dunn ( $p < 0,05$ ). .....35
- Figura 7:** Índice organossomatico do fígado nos animais dos grupos experimentais. Verificar redução significativa no grupo álcool. Médias seguidas das mesmas letras não diferem entre si de acordo com o teste de Kruskal-Wallis com post-hoc Dunn ( $p < 0,05$ ) .....36

## RESUMO

De acordo com pesquisas do ano de 2021, o padrão de consumo de etanol da população brasileira é de aproximadamente 26,5%, destes, incluem-se os bebedores abusivos e consumidores esporádicos. Os homens seguem sendo os maiores consumidores, porém, as mulheres são mais vulneráveis aos efeitos nocivos dessa substância. A exposição das células ao álcool pode gerar danos a diversos órgãos, desde o sistema nervoso, rins e principalmente ao fígado, sendo ele o principal órgão da biotransformação do etanol. A melatonina, um hormônio produzido e secretado principalmente pela glândula pineal, vem sendo utilizada como antioxidante e um potente anti-inflamatório no combate a danos causados por estresse oxidativo nos hepatócitos. Sendo assim, o objetivo do presente trabalho foi avaliar se a melatonina administrada durante a gestação pode prevenir os efeitos nocivos produzidos pelo álcool sobre o fígado da prole. Para isto, foram utilizadas 15 ratas albinas (*Rattus norvegicus albinus*), da linhagem Wistar, pesando aproximadamente  $250 \pm 30$ g. Provenientes do biotério do Departamento de Morfologia e Fisiologia Animal da Universidade Federal Rural de Pernambuco. Utilizou-se 12 filhotes de 60 dias de vida por grupo que foram eutanasiados para coleta do fígado (histologia e histoquímica) e realização de análises como: número, peso e comprimento dos filhotes. Formaram-se os seguintes grupos: Controle - filhotes de ratas que não receberam álcool; Álcool - filhotes de ratas que ingeriram álcool; Álcool + Mel – filhotes de ratas submetidas ao consumo de álcool e tratadas simultaneamente com melatonina. Foi administrado o álcool etílico nas ratas durante a prenhez via gavagem intragástrica na dosagem de 3g/Kg de álcool. A melatonina foi administrada em injeções diárias de 0,8 mg/Kg, sempre no horário das 18:00h às 19:00h, por via intraperitoneal. Os resultados obtidos mostraram não haver nenhuma má formação nos filhotes. Verificou-se redução do peso e comprimento dos filhotes nos animais do grupo Álcool, porém não houve diferença no número da prole. A análise histopatológica mostrou parênquima hepático com congestão das veias porta, centro lobular e os capilares sinusoides nos filhotes do grupo Álcool. Esses efeitos não foram evidenciados nos fígados dos animais dos grupos Controle e Álcool + Mel. A histoquímica para glicogênio revelou uma redução significativa do teor de glicogênio novamente apenas nos animais do grupo Álcool. Enquanto os animais dos grupos Controle e Álcool + Mel não manifestaram estas alterações. Na análise para colágeno foi evidenciado que nos animais do grupo Álcool, apresentaram um aumento na deposição de colágeno ao entorno das veias Centro lobular e porta, caracterizando um quadro de fibrose perivascular. Essas alterações não foram detectadas nos animais dos grupos Controle e Álcool + Mel. A análise morfométrica do fígado revelou uma diminuição significativa no percentual do índice organossomático nos animais do grupo álcool, além de redução do parênquima lobular e aumento do parênquima não lobular com isto, estes dados obtidos no presente trabalho, tem demonstrado que a melatonina foi capaz de prevenir lesões no fígado da prole de ratas submetidas ao consumo crônico de álcool durante a gestação e lactação, manteve o teor de glicogênio e colágeno semelhante aos animais do grupo controle, bem como o peso e comprimento dos filhotes.

**Palavras- Chave:** filhotes; ratas; fígado; alcoolismo; estresse oxidativo; antioxidante.

# 1 FUNDAMENTAÇÃO TEÓRICA

## 2 3 **Consumo de álcool e suas consequências** 4

5 De acordo com dados advindos de pesquisas da Organização Pan - Americana  
6 de Saúde ligada a Organização Mundial da Saúde, existe uma média de 85.032  
7 mortes, o equivalente a 1,4 %, anualmente atribuídos exclusivamente ao consumo  
8 em excesso de álcool, sendo a maioria das mortes, 69,4 % entre pessoas com  
9 menos de 60 anos. Cerca de 80% dessas mortes em que o álcool foi um fator  
10 importante ocorreram em três dos países mais populosos, sendo o Brasil o segundo  
11 maior com 24,8 % ficando atrás apenas dos Estados Unidos (36,9 %). Além disso, o  
12 consumo crônico de álcool está relacionado a acidente de trânsito e de trabalho,  
13 situações traumáticas e de violência, envenenamentos, suicídios e homicídios. Logo,  
14 o alcoolismo é considerado um grave problema de saúde pública atualmente no  
15 Brasil, assim como em vários outros países (SILVA, *et al.*, 2009).

16 O consumo de álcool por homens e mulheres desperta preocupações entre os  
17 profissionais da saúde, principalmente o consumo entre os jovens e a população  
18 feminina, principalmente se ela estiver gestante. A OMS define como dose padrão  
19 10g de etanol puro, e recomenda que homens e mulheres não excedam duas doses  
20 por dia e abstenham-se de beber pelo menos dois dias por semana. Já a renomada  
21 instituição, National Institute on Alcohol Abuse And Alcoholism (NIAAA) estabelece  
22 como dose padrão 14g de etanol puro e orienta as mulheres a limitarem seu  
23 consumo a uma dose por dia, e os homens até duas doses por dia (CISA, 2020).

24 A ingestão de bebidas alcoólicas vem crescendo entre a população feminina.  
25 Segundo a Pesquisa Nacional de Saúde (PNS) divulgada pelo Instituto Brasileiro de  
26 Geografia e Estatística (IBGE) ocorreu um aumento cerca de 4,1% na ingestão de  
27 álcool por mulheres adultas brasileiras em comparação com o ano de 2013 quando  
28 foi realizada a primeira edição da pesquisa. No levantamento, 17% das mulheres  
29 adultas afirmaram que beberam uma vez ou mais por semana em 2019 (IBGE,  
30 2020). Segundo o Centro Brasileiro de Informações sobre Drogas Psicotrópicas do  
31 Departamento de Psicologia da Universidade Federal de São Paulo – CEBRID, em  
32 um estudo com o objetivo de acompanhar a atualização do uso de etanol e de  
33 outras drogas no Brasil, o número de brasileiros com idade entre 12 e 65 anos,

34 dependentes de bebidas alcoólicas foi de 12,3%, o que corresponde à  
35 aproximadamente seis milhões de pessoas no país (CARLINI *et al.*, 2006). Quando  
36 são levados para o âmbito de mulheres gestantes, esses dados ainda são bastante  
37 alarmantes. (SOUZA; SANTOS; OLIVEIRA, 2012).

38 As estimativas de consumo de bebida alcoólica durante o período gestacional  
39 variam entre diferentes países. No Brasil, em um estudo realizado em seis capitais  
40 nos quais se avaliou gestantes atendidas em hospitais públicos universitários,  
41 verificou-se que 34,4% delas consumiam bebidas alcoólicas (SOUZA; SANTOS;  
42 OLIVEIRA, 2012). Logo, isso é uma problemática já que o etanol está associado a  
43 diversos distúrbios no organismo, desde transtornos psicológicos a doenças do  
44 fígado, desordens do sistema imune, promoção de efeitos adversos no trato  
45 gastrointestinal, abortos espontâneos e desenvolvimento de neoplasias na  
46 cavidade oral, no esôfago e na mama em mulheres e a síndrome alcóolica fetal  
47 (COOK, 1998; MINCIS; MINCIS, 2011; CAO *et al.*, 2015).

48

## 49 **O álcool e sua metabolização**

50

51 O álcool etílico em termos químicos é um composto orgânico, líquido, instável,  
52 inflamável e incolor. É uma molécula simples, possui um baixo peso molecular, uma  
53 solubilidade moderada em lipídios, porém é bastante hidrossolúvel (CRABB, 1987).  
54 É absorvido por difusão simples via mucosas da boca e do esôfago em quantidades  
55 pequenas, do estômago e intestino grosso em quantidades moderadas e é no  
56 intestino delgado o local de maior absorção. (HOLFFMANN; CARBONELL;  
57 MONTORO, 1996). Após isso, o etanol percorre o sangue e é distribuído de maneira  
58 rápida via fluídos do corpo para todos os tecidos. (MARTINS, 2013).

59 De todos os órgãos, é o fígado aquele que recebe as mais altas concentrações  
60 de álcool, já que recebe do estômago e intestino, e porque é justamente nos  
61 hepatócitos o local onde estão localizadas a maioria das enzimas usadas nas vias  
62 de metabolização do etanol (MINCIS; MINCIS, 2011). A conversão do álcool  
63 consiste em etapas de transformações de oxidação em acetaldeído e depois no  
64 acetato que será convertido em Acetil CoA lá no Ciclo de Krebs e depois oxidada em  
65 água e dióxido de carbono. Nos hepatócitos, principais células que compõem o

66 fígado existem três vias metabólicas capazes de oxidar o etanol em acetaldeído: via  
67 enzima álcool desidrogenase (ADH), presente no citosol; o sistema de oxidação do  
68 etanol nos microsossomos e por meio da catálise realizada nos peroxissomos  
69 (MINCIS; MINCIS, 2011). As enzimas álcool desidrogenases (ADH) estão agrupadas  
70 em 5 classes diferentes de acordo com as subunidades que a compõe, composição  
71 de suas isoenzimas e suas propriedades físicas e químicas (REBELLO;  
72 CARVALHO, 2008; HURLEY; EDENBERG, 2012).

73 A maioria dessas enzimas são encontradas no fígado, porém existe expressão  
74 em células no intestino, rins, pulmão e estômago. São codificadas pelos genes  
75 ADH1, ADH2 e ADH3. As ADH de classe II, III e IV são menos frequentes nos  
76 humanos e a de classe V sua função no processo de metabolização ainda é  
77 desconhecida (JUNG; NAMKOONG, 2014). São as de classe I as responsáveis pela  
78 transformação do álcool na espécie humana, respectivamente constituídas por  
79 associações de subunidades polipeptídicas  $\alpha$ ,  $\beta$  e  $\gamma$ . As enzimas ADH2 e ADH3 são  
80 polimórficas, com isso, distribuem – se de forma diferente entre os grupos raciais,  
81 influenciando dessa forma, tanto o hábito de consumo como o desenvolvimento de  
82 doenças relacionadas aos efeitos do álcool (REBELLO; CARVALHO, 2008; ELAMIN  
83 *et al.*, 2014).

84 A segunda via de conversão da molécula de álcool é a realizada através do  
85 citocromo CYP2E1, localizados no retículo endoplasmático liso nas células do  
86 fígado. Está sob a sua responsabilidade metabolizar apenas 10% do etanol em  
87 condições fisiológicas normais, contudo, em alcoólatras, significa um sinal de  
88 anormalidade do organismo, indicando um forte consumo. O percurso normal da  
89 célula é realizar as transformações necessárias pela via do álcool e aldeído  
90 desidrogenase e não pelo caminho do citocromo (JIN *et al.*, 2013).

91 A metabolização do etanol em acetaldeído nos peroxissomos ocorre na  
92 presença do peróxido de hidrogênio (H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>), marca a terceira via. Essa catálise nos  
93 humanos não exerce uma função relevante na conversão do álcool sob as  
94 condições fisiológicas normais. No entanto, assim como ocorre com a via citocromo  
95 CYP2E1, em condições de anormalidade, quando o organismo fica exposto por  
96 longos períodos ao álcool, essa via de catálise é ativada também (FORTEA *et al.*,

97 1999). O acetaldeído é um metabólito altamente nocivo ao organismo, mesmo que  
98 em pequenas concentrações (MESSA; FILHO, 2004).

99 O aumento nos níveis desse metabólito tem relação com ações secundárias  
100 em vários órgãos, mas principalmente no fígado (LU; CEDERBAUM, 2008). Depois  
101 de ser transformado em acetaldeído por uma das três vias metabólicas no tecido  
102 hepático, será convertido pela enzima aldeído desidrogenase (ADLH) em acetato.  
103 Nas reações mediadas pelas ADH e ADLH ocorre transferência de íons de  
104 hidrogênio para o fator de nicotinamida adenina dinucleotídeo, o NAD, que será  
105 modificada em NADH+H, a sua versão reduzida. (ROCCO *et al.*, 2014). O acúmulo  
106 da molécula reduzida, desencadeia alteração na homeostase celular (MARTINS,  
107 2013).

108 Do ponto de vista biológico são as mulheres, principalmente gestantes, que são  
109 menos tolerantes e sofrem mais as consequências do álcool. O organismo feminino  
110 apresenta menos água e mais tecido gorduroso, fazendo com que o etanol na  
111 corrente sanguínea da mulher seja mais concentrado mesmo após ingestão similar a  
112 realizada pelo homem. Além disso, a população feminina possui menos enzimas  
113 metabolizadoras do álcool. Isso influencia no tempo de metabolizar a molécula,  
114 sendo o feminino maior que o tempo masculino, fora a questão hormonal, onde  
115 existe a intervenção da ação de estrógenos, esse balanço hormonal fica mais  
116 evidente durante a gestação (OLIVEIRA *et al.*, 2012). Isso faz com que o sexo  
117 feminino fique alcoolizada com doses mais baixas e estejam mais vulneráveis a  
118 complicações clínicas do alcoolismo (CEDERBAUM,2012).

119

120

121

122

### 123 **Álcool e suas consequências no fígado**

124

125 O fígado é considerado um dos maiores órgãos do corpo humano, localiza- se  
126 no hipocôndrio direito por baixo do diafragma e encontrando-se protegido pelas  
127 últimas costelas, possui a coloração vermelha escura e a consistência mole por ser  
128 altamente vascularizado. Age ainda como glândula exócrina secretando a bile que é

129 levada diretamente dentro do intestino, mais precisamente ao duodeno e também  
130 atua como glândula endócrina tendo os seus produtos lançados direto na corrente  
131 sanguínea (FONSECA; RODRIGUES, 2018).

132 O consumo crônico de etanol tem relação com o aparecimento de doenças  
133 hepáticas alcólicas (DHA), como a esteatose (que significa um fígado gorduroso,  
134 pois fica acumulando de maneira anormal lipídios nos hepatócitos), a hepatite  
135 (acarretada devido o processo inflamatório e de necrose), e a cirrose (causada pelo  
136 excesso de fibrose) e até mesmo o câncer de fígado (carcinoma hepatocelular)  
137 (AMINI; RUNYON, 2010; XIONGWEN *et al.*, 2010).

138 Essas etapas não são obrigatórias na evolução das desordens hepáticas  
139 associadas ao álcool, pois mais de um desses estágios da doença podem acontecer  
140 de maneira simultânea no mesmo indivíduo. (ZHU *et al.*, 2012). Nas reações do  
141 metabolismo do etanol mediadas pelas enzimas álcool desidrogenase e aldeído  
142 desidrogenase respectivamente ADH e ALDH ocorre à transferência de prótons de  
143 hidrogênio da molécula de álcool para o cofator nicotinamida adenina dinucleotídeo,  
144 que é o NAD +, transformando-o em sua forma reduzida o NADH + H + lá no  
145 citoplasma das células do fígado. O acúmulo desses NAD na sua forma reduzida  
146 altera a homeostase celular (MARTINS, 2013).

147 O que é formado no final das reações metabólicas de conversão do etanol em  
148 acetaldeído provoca lesões nos hepatócitos gerando inflamação e remodelação da  
149 matriz extracelular (MEC) interferindo assim, na fibrogênese. Além disto, o  
150 acetaldeído faz ligações covalentes com proteínas e DNA, desencadeando a  
151 formação de adutos imunogênicos, ou seja, malondialdeído (MDA) lá no tecido  
152 hepático. Essa formação de malondialdeído, representa um marcador natural de  
153 estresse oxidativo no fígado (ROCCO *et al.*, 2014).

154 A hepatite alcoólica é um processo patológico em que causa inflamação e  
155 lesão da célula do fígado, geralmente provocado por uso abusivo de álcool. O grau  
156 de severidade é variável, manifestando-se desde a configuração assintomática até  
157 uma hepatite gravíssima com falência do fígado e morte. Sendo uma precursora de  
158 uma outra DHA, a cirrose, entretanto não é a única origem (MATOS, 2006; MINCIS,  
159 MINCIS, 2006).

160 O uso a longo prazo de bebidas alcoólicas, também resulta em um processo  
161 inflamatório no fígado, causando assim um quadro de fibrose e se prolongada pode  
162 se desenvolver uma cirrose, isso como uma medida de reparo tecidual. A fibrose é  
163 facilmente identificada pelo acúmulo em excesso de colágeno do tipo 1 e 3 e de  
164 outras proteínas na matriz extracelular nos hepatócitos. Esse colágeno é sintetizado  
165 pelas células estreladas hepáticas, as células de Ito, que ao ser estimuladas se  
166 diferenciam em células com características de miofibroblastos (GARCIA *et al.*, 2002;  
167 ROSA; BONA; MARRONI, 2008).

168 A esteatose hepática geralmente é o primeiro e mais frequente problema  
169 induzido pelo alcoolismo (GALLIGAN *et al.*, 2012). É decorrente da deposição em  
170 excesso de gordura por causa da inibição da oxidação dos ácidos graxos e aumento  
171 da lipogênese, a partir, principalmente de triglicerídeos, fosfolipídios e colesterol  
172 (FONSECA; RODRIGUES, 2018). O álcool proíbe a secreção de VLDL, uma  
173 lipoproteína de baixa densidade, e a consequência disso é que o transporte de  
174 ácidos graxos e triacilgliceróis são diminuídos, levando a uma diminuição dos ácidos  
175 graxos, acarretando seu acúmulo no fígado (YANG *et al.*, 2010).

176 Radicais livres são átomos, grupos de átomos ou moléculas de oxigênio ou  
177 nitrogênio instáveis por possuírem um elétron livre não pareado na última camada  
178 de valência. Para que essas moléculas se tornem estáveis tendem a fazer  
179 associação com moléculas de carga positiva oxidando-as (VASCONCELOS *et al.*,  
180 2014). Essas espécies reativas de oxigênio, a exemplo, o peróxido de hidrogênio  
181 H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>, formados pela via CYP2E1, são responsáveis por reações que lesionam as  
182 células do fígado, em que irão reagir com os lipídios de membrana formando a  
183 peroxidação lipídica, além alterar a fluidez e a estrutura das membranas,  
184 prejudicando a permeabilidade no transporte iônico e de sinalização, assim,  
185 atrapalhando o transporte celular (SILVA; CERCHIARO; HONÓRIO, 2011).

186

187 A ingestão crônica de álcool promove também o esgotamento da classe  
188 enzimática glutatona, que são enzimas com função antioxidante endógenas,  
189 interferindo dessa forma, na homeostase celular. Lesiona a mitocôndria  
190 (prejudicando a respiração celular), podendo promover assim a ativação de vias de  
191 morte. Além disso, o acetaldeído é apontado como um estimulador de células de Ito

192 na qual irá estimular a síntese de colágeno do tipo 1 (HA *et al.*, 2010; GAO;  
193 BATALLER, 2011; GALBIATTI *et al.*, 2013). O lipopolissacarídeo (LPS) derivado do  
194 intestino simboliza um gatilho para a esteatose, inflamação e fibrogênese (FARKAS;  
195 KEMÉNY, 2013).

196 O consumo em grandes volumes de etanol e por longos períodos faz com que  
197 o LPS via corrente sanguínea ative os macrófagos residentes do fígado, as células  
198 de kupffer (KCs) da prole, células essas importantes no sistema imune, por  
199 apresentar diferentes mecanismos de reconhecimento de antígeno. O álcool leva ao  
200 aumento de endotoxinas que se ligam ao receptor CD14 nas KCs via proteína de  
201 ligação (LBP). O complexo CD14 - LPBLPS, irá produzir espécies reativas de  
202 oxigênio, ativando NF- kB liberando citocinas inflamatórias como as, TNF- $\alpha$ , IL- 1, IL-  
203 6, IL- 8, IL- 10, IL-12, IFN 5 e monócitos podendo levar a necrose e apoptose celular  
204 (FARKAS; KEMÉNY, 2013; ROCCO; 2014).

205

## 206 **Efeito do álcool no desenvolvimento embrionário e fetal**

207

208 O álcool é mais biodisponível nas mulheres em comparação com homens por  
209 conta do aumento da absorção alcoólica, uma menor quantidade corporal de água e  
210 uma maior proporção de gordura, o que gera níveis mais elevados de etanol no  
211 sangue. A população feminina é menos tolerante ao álcool e mais vulnerável a  
212 complicações clínicas e risco de mortalidade. E esses riscos dobram de proporção  
213 se a mulher estiver gestante (MESQUITA, 2010). Quando uma gestante ingere  
214 bebidas alcoólicas, o feto também faz o mesmo. O etanol atravessa a placenta  
215 inalterado em ambas às direções, isso por conta de um gradiente de concentração,  
216 o que faz com que a prole tenha níveis semelhantes ao que se encontra no corpo da  
217 mãe (VELOSO E MONTEIRO, 2013).

218 A principal via para a metabolização materna do etanol é justamente por meio  
219 da enzima álcool desidrogenase no fígado, que converte o álcool em acetaldeído por  
220 meio da oxidação. O estado nutricional materno adequado é crucial para manter o  
221 ambiente ideal para o desenvolvimento do feto. Todos os períodos gestacionais são  
222 críticos e precisam de um equilíbrio. Os nutrientes disponíveis dependem do  
223 metabolismo da mãe, da partição desses nutrientes via transporte placentário. O

224 álcool pode alterar o suprimento fetal de nutrientes por meio de múltiplos  
225 mecanismos, incluindo a diminuição da ingestão de micronutrientes, má absorção e  
226 aumento da excreção urinária de micronutrientes essenciais e alteração do  
227 transporte placentário (SEBASTIAN *et al.*, 2018).

228 O álcool afeta o feto direta ou indiretamente no seu crescimento, na  
229 vasoconstrição da placenta e dos vasos umbilicais podendo resultar em hipóxia. O  
230 embrião que é exposto ao alcoolismo materno no útero pode apresentar várias  
231 características alteradas, como anomalias faciais, restrição de crescimento,  
232 alterações do sistema nervoso central, anormalidades comportamentais, defeitos  
233 congênitos em órgãos internos principalmente no fígado, (SAF) (MESQUITA, 2010).  
234 A exposição fetal ao álcool é maior porque seu metabolismo e processos de  
235 eliminação são mais lentos, fazendo com que o líquido amniótico permaneça  
236 impregnado pelo etanol e pelo seu metabólito, o acetaldeído, o que coloca o feto  
237 ainda vulnerável aos seus efeitos tóxicos. (JONES; SMITH, 1973; FREIRE *et al.*,  
238 2005).

239 O etanol consumido pela mãe também passa para o bebê através do leite  
240 materno, na proporção de 2%. Crianças amamentadas por mães que abusam do  
241 álcool podem apresentar alterações nos padrões de sono, mamar pouco, ser  
242 irritável, hiperexcitados, apresentar tremores, hipotonia muscular, transpirar bastante  
243 e ter apneia (NICCOLS, 2007). Os danos fetais e embriológicos devido ao álcool  
244 dependem da frequência e da quantidade consumida, de modo que, quanto maior o  
245 consumo de bebidas alcóolicas por mulheres grávidas, maior as chances de  
246 prejudicar o bebê. Além disso, o período da gestação em que a mãe ingeriu a  
247 substância, a idade materna, aspectos genéticos, nutricionais e físicos também  
248 interferem (DOMINGUES; TOLEDO; MORAES, 2009; GIL-MOHAPEL *et al.*, 2010)

249

250

### 251 **Melatonina e seu papel antioxidante**

252

253 A Melatonina (N- Acetil- 5- Metoxitriptamina) é uma integrante das indolaminas.  
254 É um hormônio produzido e secretado principalmente pela glândula pineal  
255 (ALMEIDA *et al.*, 2016). Foi isolada e sua estrutura química identificada pela

256 primeira vez no ano de 1958 pelo pesquisador Aron Lerner e seus colaboradores, a  
257 partir de produtos da glândula pineal de bovinos (LERNER *et al.*, 1958). Na  
258 escuridão é estimulada a sua produção e liberação promovendo o sono, e sendo  
259 inibida quando se está com luz presente (STEHLE *et al.*, 2011). Este hormônio  
260 também é formado em tecidos extra pineais, como o coração, fígado, placenta e rins  
261 (DING *et al.*,2014)

262 A melatonina é um regulador de processos, reações fisiológicas, atuando no  
263 equilíbrio homeostático do organismo e age como um antioxidante, sendo um  
264 protetor endógeno contra radicais livres, além de ser um potente anti-inflamatório e  
265 antiapoptótico (DING *et al.*,2014). Desde a descoberta do alto poder antioxidante da  
266 melatonina, vem crescendo o número de pesquisas que relatam sua eficiência nas  
267 diversas espécies de animais. Essa molécula de acordo com essas pesquisas  
268 massivas, é capaz de proteger efetivamente os sistemas biológicos contra o  
269 estresse oxidativo (CHABRA *et al.*, 2014; GHOSH *et al.*, 2016; SUWANJANG *et al.*,  
270 2016).

271 O seu papel antioxidante é principalmente atribuído a sua característica  
272 anfifílica que permite a essa molécula passar livremente as barreiras  
273 morfofisiológicas presente nos tecidos, nas células e nos compartimentos celulares,  
274 incluindo o núcleo e a mitocôndria, preservando dessa forma, as membranas  
275 celulares, proteínas e o material genético dentro do núcleo e aquele que está na  
276 mitocôndria (HERRUZO; MUNOZ, 2009). Seus metabólitos causam cascatas  
277 bioquímicas formando produtos que irão eliminar esses radicais livres, tais como,  
278 hidroxila (OH) e peroxila (ROO) formados em ambiente celular de estresse oxidativo  
279 (DING *et al.*,2014).

280 Por conta da presença de um anel aromático ela tem propriedade redutora, ou  
281 seja, por esse anel ter muitos elétrons ele consegue doar, neutralizando assim,  
282 esses radicais livres (SOUZA; MORAES, 2016). Em camundongos que foram  
283 submetidos ao consumo de etanol foi observado que a melatonina foi eficiente  
284 atuando positivamente em lesões e doenças no fígado da prole, despertados pelo  
285 alcoolismo da progenitora. Eventos citológicos como, níveis de citocinas pró –  
286 inflamatório, IL1 $\beta$  e IL-6 b no sangue e tecidos, infiltração de neutrófilos, peroxidação

287 de lipídios e apoptose das células do fígado foram inibidas pela intervenção do uso  
288 da melatonina (ZHANG *et al.*, 2017; HU *et al.*, 2019).

289 O hormônio também estimula a atividade de duas enzimas antioxidantes  
290 endógenas, glutatona (GSH) e glutatona s- transferase (GST) que possuem a  
291 capacidade de induzir a redução de óxido nítrico (iNOS), um composto  
292 extremamente tóxico para a célula (ULLAH *et al.*, 2020). A transferência de NF kB  
293 (Fator Nuclear Kappa B) para o núcleo estimulado pelo etanol é impedida pela  
294 melatonina. Ainda, os macrófagos residuais do fígado, que são as células de kupffer,  
295 isoladas de ratos induzidos ao alcoolismo, produziram menos espécies reativas de  
296 oxigênio (ROS) e também tiveram uma regulação positiva da citocina fator de  
297 necrose tumoral, o famoso TNF- $\alpha$  (ZHANG *et al.*, 2017).

298

### 299 **A melatonina e a gestação**

300

301 A melatonina tem sido apontada como um importante hormônio para a  
302 fisiologia fetal, já que alguns estudos têm demonstrado a expressão de receptores  
303 para este hormônio em órgãos fetais como o cérebro, o fígado, os rins e também  
304 nos ovários e testículos (WEAVER; NAMBOODIRI; REPERT, 1988; YELLON;  
305 LONGO, 1988; THOMAS *et al.*, 2002; GOLDMAN, 2003; SAGRILLO-FAGUNDES *et*  
306 *al.*, 2016). Uma das várias funções fisiológicas da melatonina é sua influência na  
307 reprodução em várias espécies de mamíferos como, por exemplo, os camundongos.

308 Estudos mostram que todo o estresse oxidativo que o feto passa por conta da  
309 ingestão de álcool da mãe passados pelo cordão umbilical, e que foram tratados  
310 com melatonina, mostrou uma redução nas concentrações séricas de  
311 malondialdeído, um marcador natural de estresse oxidativo, em várias partes do  
312 corpo como na placenta, ovário e fígado reduzindo assim também a hipóxia causada  
313 por estresse nos órgãos, como dos fetos (TAMURA *et al.*, 2008).

314 A placenta é o responsável por 1% da taxa metabólica durante a gestação.  
315 Sendo um órgão altamente vascularizado exposto à alta pressão parcial de oxigênio  
316 e rico em mitocôndrias, é o principal local de síntese de espécies reativas de  
317 oxigênio (ROS), peroxidação lipídica e, conseqüentemente, marcadores de  
318 peroxidação e enzimas antioxidantes como, a catalase e glutatona redutase que

319 controlam os radicais livres, porém, o alcoolismo impede que essas enzimas  
320 importantes sejam produzidas com eficiência e o feto é atingido por todos os efeitos  
321 deletérios do etanol Ingerido pela mãe (AVERSA *et al.*, 2011; HELMO *et al.*, 2018).

322 A Melatonina tem um papel na redução da peroxidação lipídica e apoptose de  
323 células da placenta e atingem também aos demais órgãos. Além disso, esse  
324 hormônio possui propriedades anti-inflamatórias e antiapoptóticas em diversos  
325 tecidos embrionários, principalmente o tecido hepático (HELMO *et al.*, 2018). Nos  
326 fetos de alguns mamíferos a glândula pineal não tem a capacidade ainda de  
327 secretar a melatonina, ficando assim, dependente da passagem desse hormônio via  
328 placenta (TAMURA *et al.*, 2008; SÉRÓN-FERRÉ *et al.*, 2012).

329

330 **ABSTRACT**

331 According to surveys from the year 2021, the pattern of ethanol consumption of  
332 the Brazilian population is approximately 26.5%, being considered abusive drinkers.  
333 Men are still the biggest consumers; however, women are more vulnerable to the  
334 harmful effects of this substance. The exposure of cells to alcohol can cause damage  
335 to several organs, from the nervous system, kidneys and especially to the liver, which  
336 is the main organ of ethanol biotransformation. Melatonin, a hormone produced and  
337 secreted mainly by the pineal gland, has been used as an antioxidant and a potent  
338 anti-inflammatory to combat damage caused by oxidative stress in hepatocytes.  
339 Therefore, the objective of the present study was to evaluate whether melatonin  
340 administered during pregnancy can prevent the harmful effects produced by alcohol  
341 on the offspring's liver. For this, 15 female albino rats (*Rattus norvegicus albinus*) of  
342 the *Wistar* lineage, weighing approximately  $250 \pm 30$ g, were used. From the vivarium  
343 of the Department of Animal Morphology and Physiology of the Federal Rural  
344 University of Pernambuco. Twelve 60-day-old pups per group were used, which were  
345 euthanized for liver collection (histology and histochemistry) and analysis such as:  
346 number, weight and length of pups. The following groups were formed: Control – rat  
347 pups that did not receive alcohol; Alcohol – rat pups that ingested alcohol; Alcohol +  
348 Honey – pups of rats subjected to alcohol consumption and simultaneously treated  
349 with melatonin. Ethyl alcohol was administered to the rats during pregnancy via  
350 intragastric gavage at a dosage of 3g/Kg of alcohol. Melatonin was administered in  
351 daily injections of 0.8 mg/Kg, always between 6:00 pm and 7:00 pm, intraperitoneally.  
352 The results obtained showed that there was no malformation in the puppies. There  
353 was a reduction in the weight and length of the offspring in the animals in the Alcohol  
354 group, but there was no difference in the number of offspring. Histopathological  
355 analysis showed hepatic parenchyma with congestion of the portal veins, lobular  
356 center and sinusoid capillaries in the pups of the Alcohol group. These effects were  
357 not evidenced in the livers of animals in the Control and Alcohol + Honey groups.  
358 Histochemistry for glycogen revealed a significant reduction in glycogen content  
359 again only in animals from the Alcohol group. While the animals in the Control and  
360 Alcohol + Honey groups did not show these alterations. In the collagen analysis, it  
361 was shown that the animals in the Alcohol group showed an increase in collagen  
362 deposition around the central lobular and portal veins, characterizing a picture of  
363 perivascular fibrosis. These alterations were not detected in animals from the Control  
364 and Alcohol + Honey groups. The morphometric analysis of the liver revealed a  
365 significant decrease in the percentage of the organosomatic index in the animals in  
366 the alcohol group, in addition to a reduction in the lobular parenchyma and an  
367 increase in the non-lobular parenchyma. To prevent liver damage in the offspring of  
368 rats subjected to chronic alcohol consumption during pregnancy and lactation,  
369 maintaining the glycogen and collagen content like the animals in the control group,  
370 as well as the weight and length of the pups.

371 **Keywords:** puppies; rats; liver; alcoholism; oxidative stress; antioxidant.

372

## 373 **INTRODUÇÃO**

374

375 A dependência do álcool é considerada como um importante problema de  
376 saúde pública. O consumo de bebidas alcoólicas por homens e mulheres desperta  
377 preocupações entre os profissionais da saúde, principalmente o consumo entre os  
378 jovens e a população feminina. A Organização Mundial da Saúde (OMS) define  
379 como dose padrão 10g de etanol puro, e recomenda que homens e mulheres não  
380 excedam duas doses por dia e abstenham-se de beber pelo menos dois dias por  
381 semana. Já a renomada instituição National Institute on Alcohol Abuse and  
382 Alcoholism (NIAAA) estabelece como dose padrão 14g de etanol puro e orienta as  
383 mulheres a limitarem seu consumo a uma dose por dia, e os homens até duas doses  
384 por dia (CISA, 2020).

385

386 O álcool é a droga legal psicoativa mais usada por ambos os sexos em todo o  
387 mundo, sendo os de sexo masculino bebedores assíduos a mais que as do sexo  
388 feminino. Homens, representam uma porcentagem de 53,6% contra 32,3% das  
389 mulheres (WHO, 2018). Cerca de 85 mil mortes por ano são atribuídas ao consumo  
390 em excesso de álcool isso na região das Américas, durante os últimos 3 anos. Esse  
391 consumo per capita foi de 25% a mais que a média global (OPAS, 2021). A  
392 quantidade de álcool usufruído em abundância em curtos espaços de tempo, vem  
393 crescendo cada vez mais na vida de jovens e adultos de acordo com relatórios da  
394 Fiocruz, indicando dessa forma, um aumento do consumo no Brasil de álcool em  
395 de 26% no geral (AGÊNCIA BRASIL, 2021).

396

397 A ingestão de bebidas alcoólicas vem crescendo entre a população feminina.  
398 Segundo a Pesquisa Nacional de Saúde (PNS) divulgada pelo Instituto Brasileiro de  
399 Geografia e Estatística (IBGE) ocorreram alta de 4,1% na ingestão de álcool por  
400 mulheres adultas brasileiras em comparação com o ano de 2013 quando foi  
401 realizada a primeira edição da pesquisa. No levantamento, 17% das mulheres  
402 adultas afirmaram que beberam uma vez ou mais por semana em 2019 (IBGE,  
403 2020).

403

404 O uso abusivo do álcool mantém relação com mais de 200 tipos de doenças e  
lesões nos diversos tipos de tecidos do corpo, indo desde a obesidade, doenças

405 cardiovasculares, diabetes mellitus, síndrome do alcoolismo fetal (SAF), lesão  
406 hepática, cirrose e hepatite, hepatocarcinoma, até desordens mentais e  
407 comportamentais no feto em gestantes (ZHANG *et al.*, 2017).

408 A ingestão de bebida alcoólica durante a gravidez, segue despertando  
409 preocupações entre os profissionais da área da saúde e pesquisadores. Já que  
410 cerca de 12% das mulheres grávidas no país, fazem o abuso álcool mesmo cientes  
411 de sua condição fisiológica (PRUETT; WATERMAN; CAUGHEY, 2013). Segunda a  
412 Organização Mundial da Saúde, 60 g ou mais de álcool etílico puro, o equivalente a  
413 seis doses ou mais em uma única ocasião, é denominado de uso pesado episódico  
414 do álcool, o que traz danos à saúde de homens e mulheres, mas principalmente das  
415 gestantes (ZHANG *et al.*, 2017).

416 Essa forma de beber geralmente provoca intoxicação alcoólica aguda, isso  
417 pela formação de espécies reativas de oxigênio, o que representa a principal causa  
418 dos problemas de saúde na população, mesmo para pessoas que apresentam  
419 níveis de consumo baixo, como as mulheres (GARCÍA *et al.*, 2014). Apesar dos  
420 índices apontarem a baixa ingestão entre a população feminina, são elas que sofrem  
421 as maiores consequências em relação aos homens, pois possuem diferenças  
422 biológicas em relação a eles, como menos água fazendo com que o álcool fique  
423 mais concentrado e menos diluído no sangue, deixando a mulher sob o efeito  
424 adverso por mais tempo. Além disso, possuem mais tecido adiposo, e menos  
425 enzimas metabolizadoras, permitindo uma biotransformação bem mais lenta do  
426 etanol (ANDRADE; SIU, 2019).

427 Quando uma gestante ingere bebidas alcoólicas, o feto também faz o mesmo.  
428 O etanol atravessa a placenta inalterado, em ambas às direções, isso por conta de  
429 um gradiente de concentração, o que faz com que a prole tenha níveis semelhantes  
430 aos da mãe (VELOSO; MONTEIRO, 2013), chegando assim, até a corrente  
431 sanguínea do feto e distribuído para todos os tecidos do organismo, principalmente  
432 para o tecido hepático (PRUETT; WATERMAN; CAUGHEY, 2013). Além disso, a  
433 imaturidade e a função enzimática que estão deficientes pela presença do álcool,  
434 permite que este seja eliminado em uma taxa bem mais lenta, deixando o feto ainda  
435 mais exposto. Ademais, o próprio líquido amniótico acaba sendo um tipo de

436 reservatório para o etanol e seu posterior metabolito secundário, o acetaldeído,  
437 permanecendo ali e deixando o feto ainda mais exposto aos danos provocados por  
438 esse acúmulo (MESQUITA, 2010).

439 O estado nutricional materno adequado é crucial para manter o ambiente ideal  
440 para o desenvolvimento do feto. Todos os períodos gestacionais são críticos e  
441 precisam de um equilíbrio. Os nutrientes disponíveis dependem do metabolismo da  
442 mãe, da partição desses nutrientes via transporte placentário. O álcool, pode alterar  
443 o suprimento fetal de nutrientes por meio de múltiplos mecanismos, incluindo a  
444 diminuição da ingestão de micronutrientes, má absorção e aumento da excreção  
445 urinária de micronutrientes essenciais e alteração do transporte placentário  
446 (SEBASTIAN *et al.*, 2018).

447 O álcool provoca a vasoconstrição da placenta e dos vasos umbilicais podendo  
448 resultar em hipóxia, o que interfere no crescimento fetal normal. O embrião que é  
449 exposto ao alcoolismo materno pode apresentar várias características alteradas,  
450 como anomalias faciais, restrição de crescimento, alterações do sistema nervoso  
451 central, anormalidades comportamentais, síndrome alcoólica fetal, defeitos  
452 congênitos em órgãos internos principalmente no fígado, (SAF) (MESQUITA, 2010).  
453 O produto formado durante a biotransformação do álcool, o acetaldeído, provoca  
454 lesões nos hepatócitos, desencadeando um processo inflamatório e remodelação da  
455 matriz extracelular interferindo assim, na fibrogênese. Além disto, faz ligações  
456 covalentes com proteínas e DNA, formando adutos no fígado, podendo levar a  
457 célula a morte (ROCCO *et al.*, 2014).

458 O uso crônico de álcool induz o aumento de níveis de lipídios nas células  
459 hepáticas, a esteatose, gerando um acúmulo de gotículas de gordura no citoplasma,  
460 causando perda da função celular (GALLIGAN *et al.*, 2012). Diminui a secreção de  
461 VLDL, uma lipoproteína de baixa densidade, e a consequência disso é que, o  
462 transporte de ácidos graxos e triacilgliceróis são reduzidos, levando ao seu acúmulo  
463 nos hepatócitos dos fetos (YANG *et al.*, 2010). As espécies reativas de oxigênio, a  
464 exemplo, o peróxido de hidrogênio H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>, e íons superóxidos formados pela via  
465 CYP2E1, são as responsáveis por lesionar as células do fígado. O etanol ativa o  
466 fator de transcrição sensível ao Redox (NF – κB), induzindo o recrutamento de

467 células do sistema imune, aumentando os níveis de citocinas, contribuindo assim  
468 para a peroxidação de lipídios (ROCCO *et al.*, 2014). Esses eventos alteram a  
469 permeabilidade, fluidez e integridade da membrana celular dos embriões, levando  
470 a lesão crônica no fígado, dando origem a um processo fibroso e podendo  
471 desencadear uma cirrose hepática. (SILVA; CERCHIARO; HONÓRIO, 2011).

472 A Melatonina (N- Acetil- 5- Metoxitriptamina) é uma integrante das indolaminas.  
473 É um hormônio produzido e secretado principalmente pela glândula pineal  
474 (ALMEIDA *et al.*, 2016). Foi isolada e sua estrutura química identificada pela  
475 primeira vez no ano de 1958 pelo pesquisador Aron Lerner e seus colaboradores, a  
476 partir de produtos da glândula pineal de bovinos (LERNER *et al.*, 1958). O hormônio,  
477 é um regulador de processos, reações fisiológicas, atua no equilíbrio homeostático  
478 do organismo e age como um antioxidante, sendo um protetor endógeno contra  
479 radicais livres (HARDELAND; PANDI-PERUMAL; CARDINALI, 2006).

480 Esse mecanismo se dá por seus metabolitos que causam cascatas  
481 bioquímicas formando produtos que irão eliminar esses radicais livres tais como,  
482 hidroxila (OH) e peroxila (ROO), formados em ambiente celular de estresse oxidativo  
483 (DING *et al.*, 2014; GUNATA; PARLAKPINAR; ACET, 2020). Além disso, a  
484 melatonina possui propriedades, antiinflamatória e antiapoptóticas em diversos  
485 tecidos (HARDELAND; PANDI-PERUMAL; CARDINALI, 2006). Assim, a presente  
486 pesquisa teve como objetivo de avaliar se a melatonina administrada durante a  
487 gestação pode prevenir os efeitos deletérios produzidos pelo álcool sobre a prole.

488

## 489 MATERIAL E MÉTODOS

490 O experimento foi realizado no Laboratório de Histologia do DMFA da  
491 Universidade Federal Rural de Pernambuco (UFRPE). Foram utilizadas 15 ratas  
492 albinas (*Rattus norvegicus albinus*), da linhagem Wistar, com 90 dias de idade,  
493 virgens pesando aproximadamente  $250 \pm 30$ g procedentes do Biotério do  
494 Departamento de Morfologia e Fisiologia Animal, da UFRPE. Os animais foram  
495 confinados em gaiolas e mantidos com alimentação e água *ad libitum*,  
496 permanecendo no biotério a temperatura de  $22 \pm 1$  °C e iluminação artificial,

497 produzida por lâmpadas fluorescentes (marca Phillips, modelo luz do dia, 40W),  
498 estabelecendo o fotoperíodo de 12 horas claro e 12 horas escuro, considerando o  
499 período de luz das 06:00 às 18:00 horas. Após um período de adaptação de sete  
500 dias, foram realizados esfregaços vaginais para a determinação do ciclo estral. As  
501 fêmeas que apresentaram três ciclos estrais consecutivos regulares foram  
502 selecionadas para o experimento, e divididas nos seguintes grupos experimentais  
503 com 12 animais cada:

504 Grupo Controle - Filhotes de ratas que não receberam álcool durante a prenhez  
505 e lactação, eutanasiados após 60 dias de vida;

506 Grupo Álcool - Filhotes de ratas submetidas ao consumo crônico de álcool  
507 durante a gestação e lactação, eutanasiados após e 60 dias de vida;

508 Grupo Álcool + Mel - Filhotes de ratas submetidas ao consumo crônico de  
509 álcool e tratadas simultaneamente com melatonina durante a gestação e lactação,  
510 eutanasiados após 60 dias de vida.

511 O experimento foi aprovado pelo comitê de ética institucional sob a licença de  
512 número 041/2019.

#### 513 *Acasalamento dos Animais*

514 As fêmeas dos experimentos foram acasaladas na proporção de um macho  
515 para cada três fêmeas, sempre no início da noite (18:00h). No dia seguinte foram  
516 realizados exames vaginais nas ratas, sempre no período da manhã (06:00 h), para  
517 a confirmação do acasalamento, tomando-se com parâmetro a presença de  
518 espermatozoides. Este dia foi considerado como o primeiro dia de prenhez.

519

#### 520 *Administração do etanol*

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

524

#### 525 *Tratamento com Melatonina*

526 A melatonina, N-acetil-5-metoxitriptamina (Sigma Chemical Co., St. Louis,  
527 USA) foi administrada em injeções diárias de 0,8 mg/Kg, por toda a gestação. Para  
528 tanto, a melatonina foi dissolvida em 0,2 mL de etanol e diluída em 0,8mL NaCl a  
529 0,9%. As injeções foram aplicadas via intraperitoneal, sempre no período das 18:00  
530 às 19:00h. Esta dose é comparável a dosagem humana (9 mg/kg), a qual foi  
531 convertida com base na área de superfície do corpo (PAGET; BARNE, 1994;  
532 MOUSTAFA *et al.*, 1999; ABD-ALLAH *et al.*, 2003). Os animais dos grupos I e II  
533 receberam o veículo do hormônio.

534

#### 535 *Peso, comprimento e número de filhotes*

536 Após o nascimento dos filhotes os mesmos foram contados e analisados para  
537 verificação de alguma má formação em seguida foram pesados e seus  
538 comprimentos foram registrados, com a utilização de balança e fita métrica,  
539 respectivamente.

#### 540 *Histopatologia e Histoquímica*

541 Para coleta do fígado os filhotes aos 60 dias de idade, foram anestesiados com  
542 hidrocloridrato de cetamina (80 mg/kg) e xilazina (6,0 mg/kg) por via intramuscular. A  
543 seguir, foi realizada a abertura da cavidade abdominal para a remoção dos órgãos.  
544 Foram utilizados 12 filhotes por grupo sendo 6 machos e 6 fêmeas. Os animais  
545 foram eutanasiados utilizando-se o aprofundamento da anestesia com  
546 hidrocloridrato de cetamina (80mg/Kg) e xilazina (6,0 mg/Kg), associado ao tiopental  
547 (100 mg/kg), intraperitoneal. Fragmentos do fígado foram mergulhados em formol  
548 tamponado, permanecendo no mesmo por 48 horas. Após esses procedimentos  
549 foram desidratados em álcool etílico (concentrações crescentes), diafanizados pelo  
550 xilol, impregnados e incluídos em parafina. Os blocos de parafina foram cortados em  
551 micrótomo do tipo Minot (Leica RM 2035) ajustado para 5 µm. Os cortes assim  
552 obtidos foram colocados em lâminas previamente untadas com albumina de Mayer e  
553 mantidos em estufa regulada à temperatura de 37 °C, durante 24 horas, para  
554 secagem e colagem. Em sequência, os cortes foram submetidos à técnica de  
555 coloração pela hematoxilina - eosina (H. E.), P.A.S (Ácido Periódico de Schiff) e

556 Tricrômico de Mallory e analisados em microscópio de luz, da marca OLYMPUS BX-  
557 49 e fotografados em microscópio OLYMPUS BX-50.

558

#### 559 *Cálculo do índice organossomático*

560 Foi utilizado para observação do aumento do fígado como um indicativo da  
561 ação do álcool. Para tanto foi calculado a razão entre o peso do órgão e peso  
562 corpóreo de cada animal (dos filhotes), para obtenção de seus respectivos índices  
563 organossomáticos. Na figura abaixo está representada a fórmula empregada:

$$564 \quad IO = PO/PC \times 100$$

565 Onde IO: Índice organossomático/ PO: Peso do Órgão/ PC: Peso corpóreo.

566

#### 567 *Análise Morfométrica*

568 O estudo morfométrico foi realizado segundo a metodologia descrita por  
569 Engelman *et al.* (2001). Feito por métodos estereológicos, a proporção entre o  
570 parênquima não lobular e lobular do fígado dos filhotes das ratas dos grupos  
571 experimentais, utilizando uma quadrícula com 100 pontos- testes, colocando sobre  
572 os cortes das preparações histológicas coradas pelo tricrômico de Mallory, pois este  
573 facilita a visualização dos espaços porta ao ser utilizado o método estereológicos. A  
574 contagem foi feita em três lâminas, de maneira que, foram contados 10 campos  
575 utilizando- se a objetiva de 40x, perfazendo um total de 3.000 pontos por grupo.

576

#### 577 *Análise Estatística*

578 Para a análise estatística do número, peso e comprimento dos filhotes, do  
579 índice organossomático, morfometria e histoquímica foi utilizado o método não  
580 paramétrico de Kruskal-Wallis em post-hoc de Dum ( $p < 0,05$ ).

581

## 582 **RESULTADOS**

583 Com relação ao número de filhotes, verificou-se que não houve diferenças  
584 estatísticas significativas entre os grupos experimentais (Figura 1). Não foi

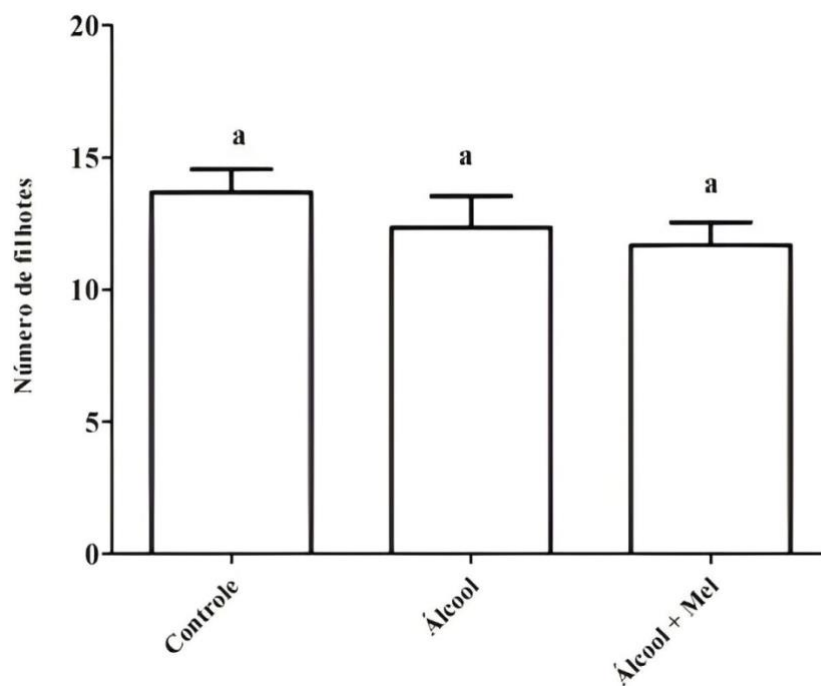
585 observada nenhuma má formação. Quanto ao peso e comprimento dos filhotes após  
586 nascimento, verificou-se redução significativa no grupo que recebeu apenas álcool  
587 (Figuras 2 e 3).

588 A análise histopatológica do fígado dos animais do grupo controle mostrou  
589 parênquima hepático sem alterações com cordões de hepatócitos organizados  
590 margeando a veia centro lobular, entremeados por capilares sinusóides (Figuras 4A-  
591 B). Porém, nos animais provenientes das matrizes que receberam álcool durante a  
592 gestação e lactação apresentaram parênquima hepático com congestão de veia  
593 porta, centrolobular e capilares sinusóides (Figuras 4C-D). Esses efeitos não foram  
594 evidenciados nos animais do grupo Álcool + Mel (Figuras 4D-F).

595 A histoquímica do fígado para glicogênio revelou forte marcação nos animais  
596 dos grupos controle e Álcool + Mel, em relação aos animais do grupo álcool (Figura  
597 5). Já para análise do colágeno, verificou-se maior marcação no fígado dos animais  
598 do grupo álcool, principalmente em torno das veias centrolobular e porta,  
599 caracterizando um quadro de fibrose perivascular (Figura 6). A análise morfométrica  
600 do fígado revelou uma diminuição significativa no percentual do índice  
601 organossomático nos animais do grupo álcool, além de redução do parênquima  
602 lobular e aumento do parênquima não lobular (Fig. 7 e Tabela 1).

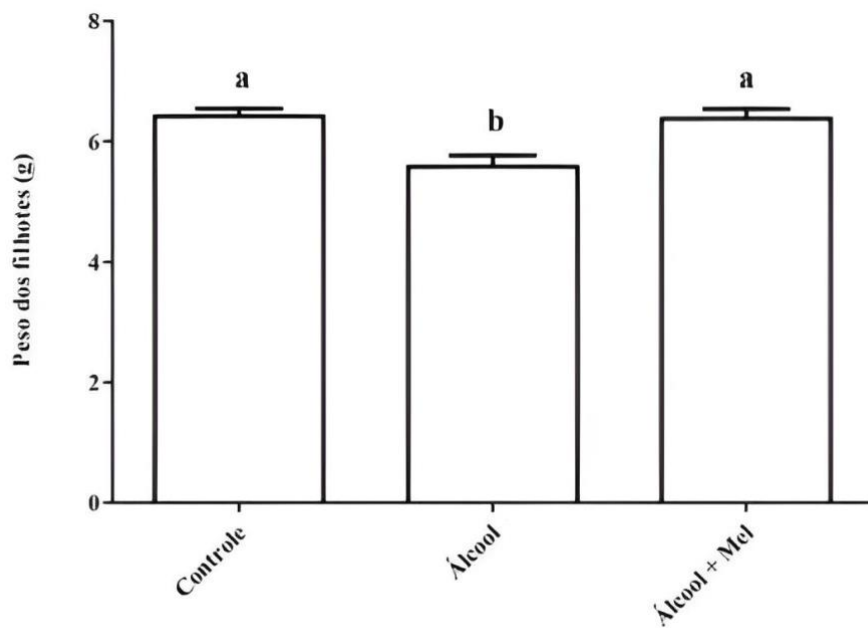
603

604  
605  
606  
607  
608  
609  
610



611  
612  
613  
614  
615  
616  
617

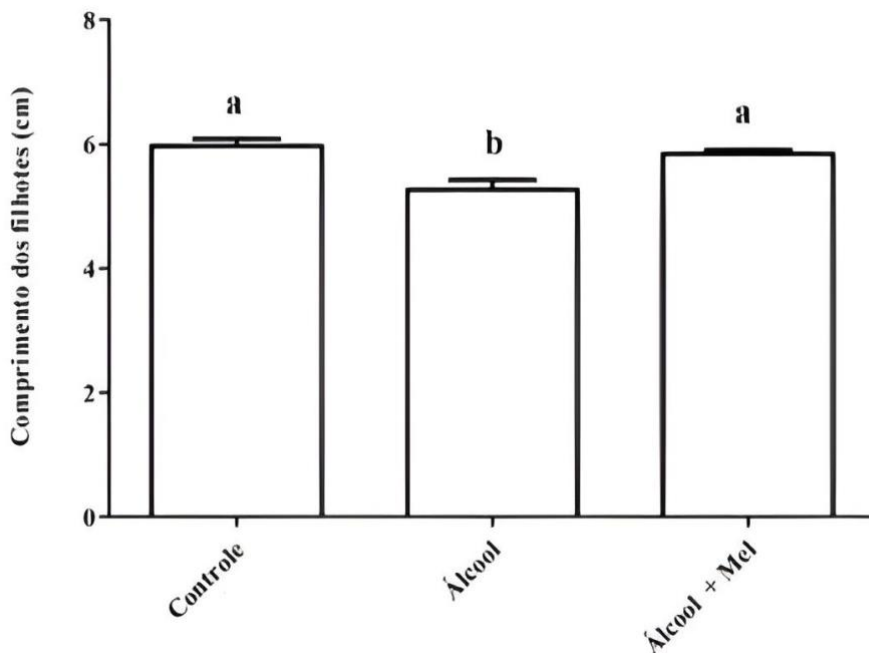
**Figura 1:** Média do número de filhotes por grupo experimental. Médias seguidas das mesmas letras não diferem entre si de acordo com o teste de Kruskal-Wallis com post-hoc Dunn ( $p < 0,05$ ).



618

619

620 **Figura 2:** Peso dos filhotes ao nascimento. Médias seguidas das mesmas letras não  
 621 diferem entre si de acordo com o teste de Kruskal-Wallis com post-hoc Dunn  
 622 ( $p < 0,05$ ).



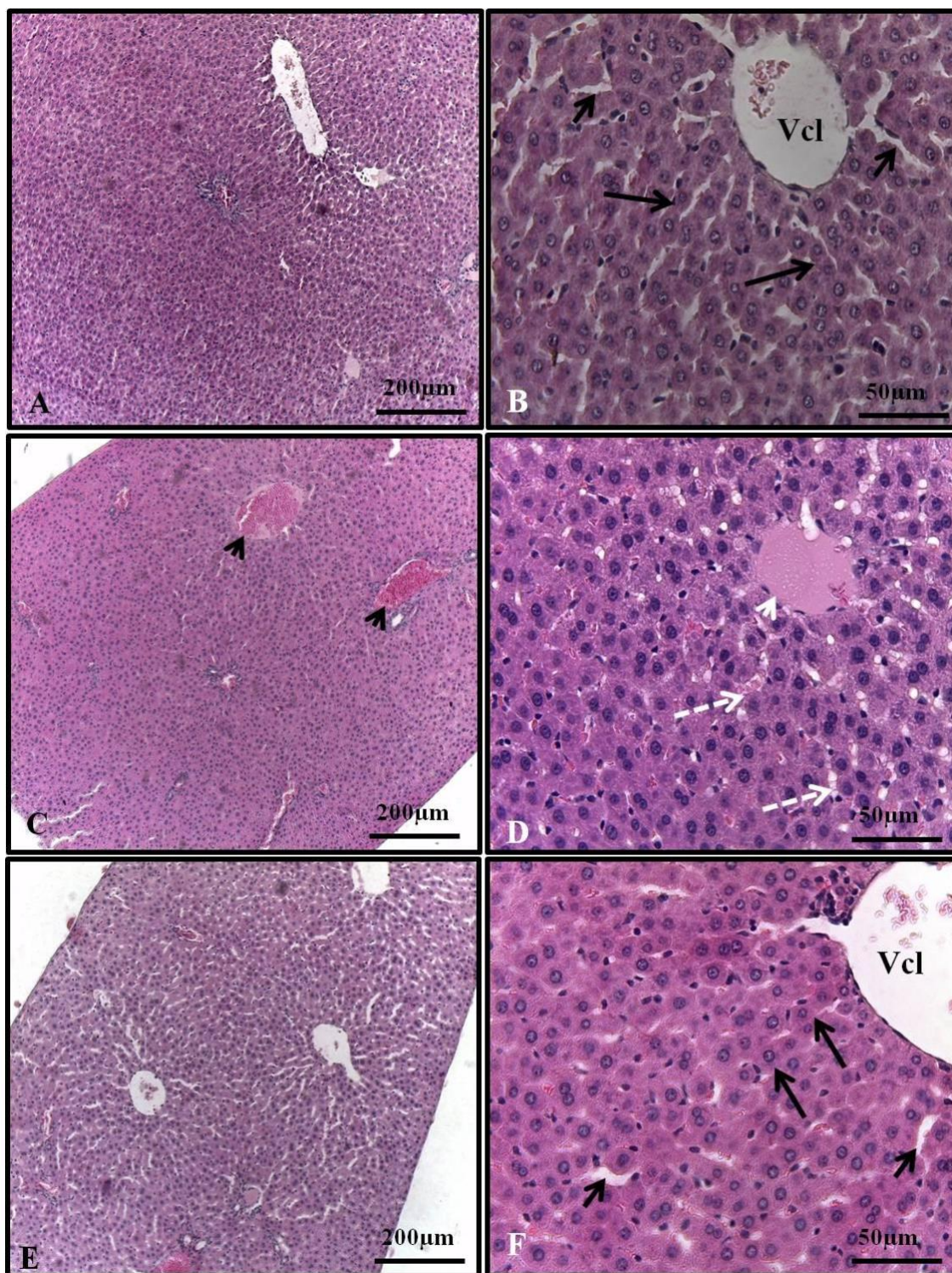
623

624

625

626 **Figura 3:** Comprimento dos filhotes ao nascimento. Médias seguidas das mesmas  
 627 letras não diferem entre si de acordo com o teste de Kruskal-Wallis com post-hoc  
 628 Dunn ( $p < 0,05$ ).

629



630

631

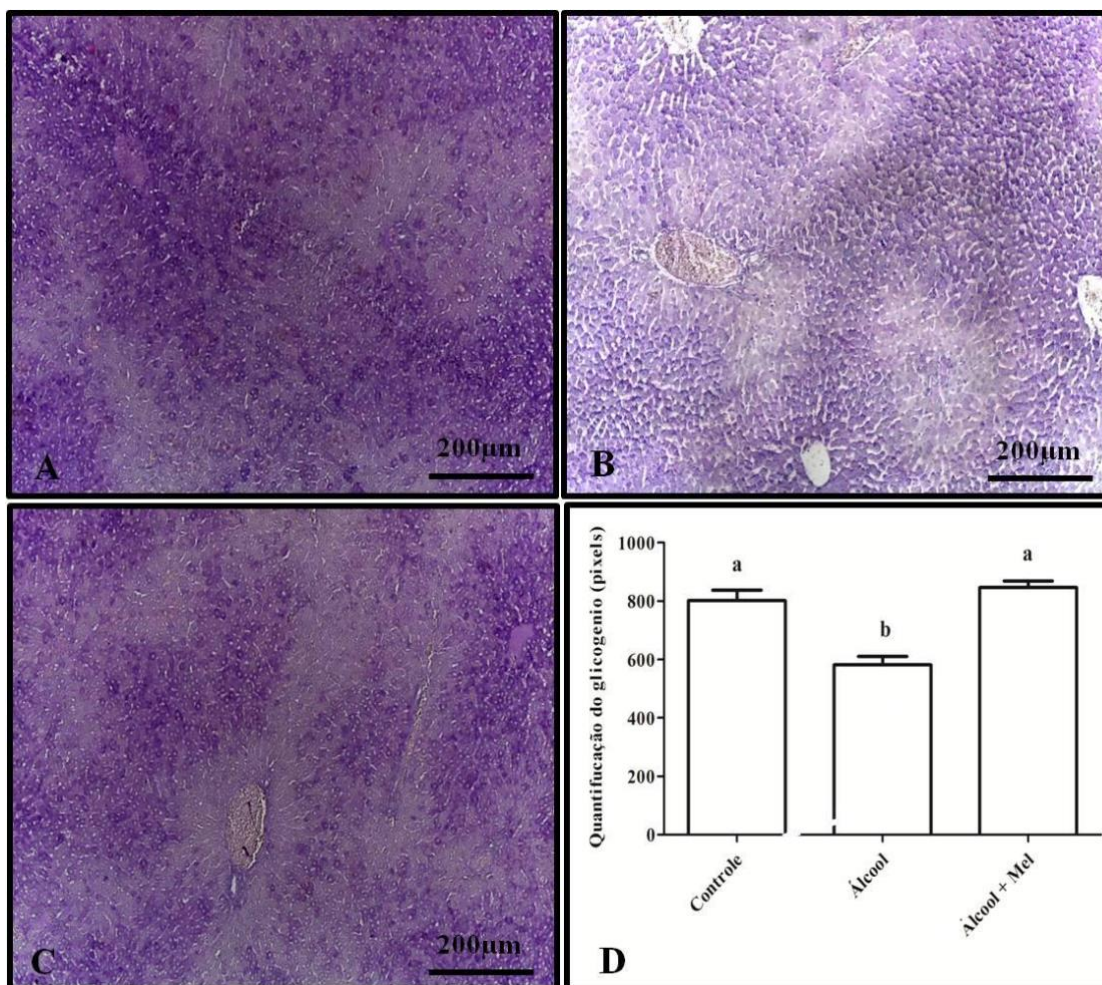
632 **Figura 4:** Fotomicrografia dos fígados dos animais dos grupos experimentais. A –

633 B (Controle); C –D (Álcool); D - E (Álcool + Mel). Cordões de hepatócitos (setas);

634 capilares sinusoides (setas curtas); sinusoides com congestão (setas tracejadas);

635 veia centro lobular sem congestão (Vcl); Veia centro lobular com congestão (ponta

636 de seta). Coloração H.E.



637

638

639 **Figura 5:** Histoquímica para o glicogênio nos fígados dos animais dos grupos  
 640 experimentais. A (Controle); B (Álcool) e C (Álcool + Mel). Verificar forte marcação  
 641 em A e C. Em D, quantificação em pixels do teor de glicogênio. Notar redução  
 642 significativa em B. Coloração PAS. Médias seguidas das mesmas letras não diferem  
 643 entre si de acordo com o teste de Kruskal-Wallis com post-hoc Dunn ( $p < 0,05$ ).

644

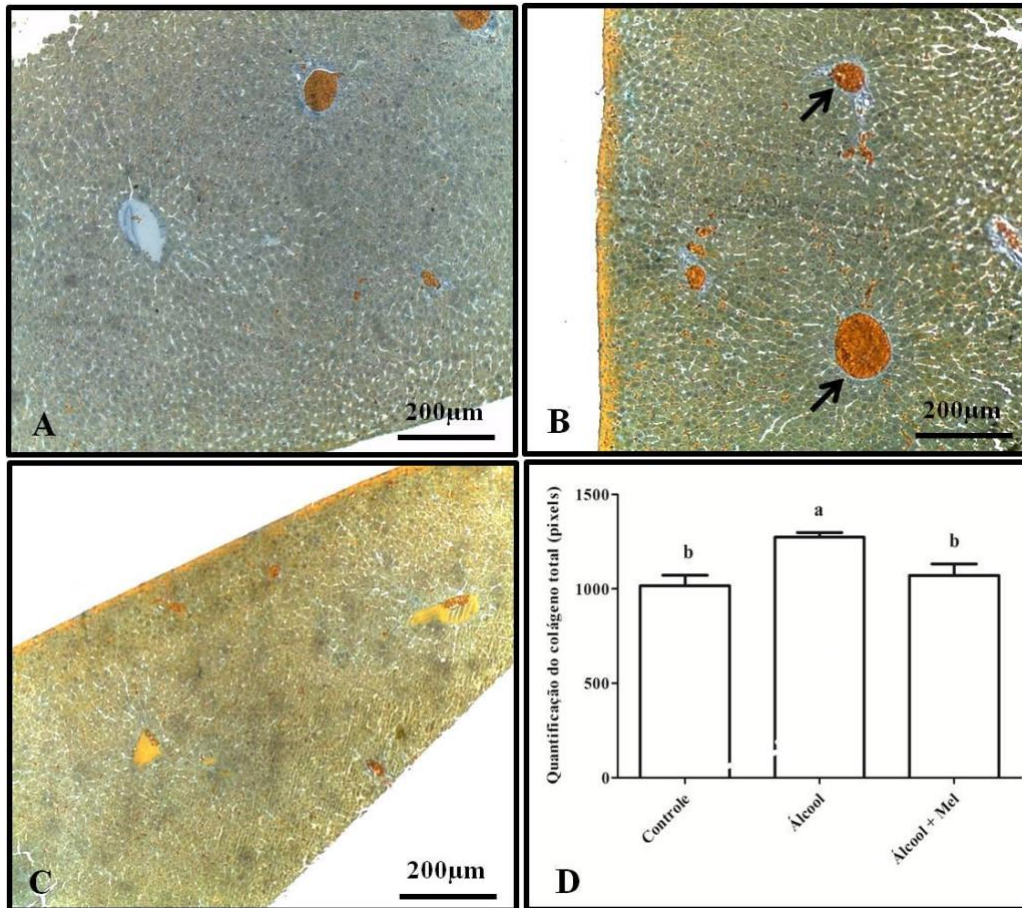
645

646

647

648

649



650

651 **Figura 6:** Histoquímica para o colágeno nos fígados dos animais dos grupos  
 652 experimentais. A (Controle); B (Álcool) e C (Álcool + Mel). Verificar forte marcação  
 653 em B, principalmente em torno das veias centrolobular e porta (setas). Em D,  
 654 quantificação em pixels do teor de colágeno. Notar aumento significativo em B  
 655 Coloração tricrômico de Mallory. Médias seguidas das mesmas letras não diferem  
 656 entre si de acordo com o teste de Kruskal-Wallis com post-hoc Dunn ( $p < 0,05$ ).

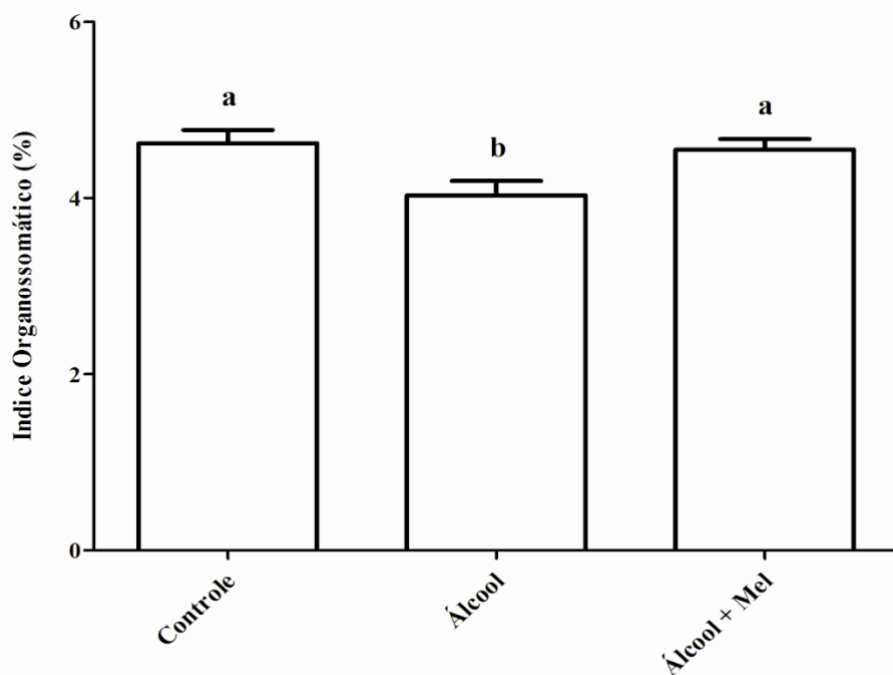
657

658

659

660

661



662 **Figura 7:** Índice organossomático do fígado nos animais dos grupos experimentais.  
 663 Verificar redução significativa no grupo álcool. Médias seguidas das mesmas letras  
 664 não diferem entre si de acordo com o teste de Kruskal- Wallis com post-hoc Dunn  
 665 ( $p < 0,05$ ).  
 666

667

668

669

670 **Tabela 1.** Média  $\pm$  desvio padrão do percentual do parênquima lobular e não lobular  
 671 no fígado dos animais.

Grupos	Controle	Álcool	Álcool + Mel	P
<b>Parênquima Lobular</b>	79,09 $\pm$ 1,75a	71,14 $\pm$ 2,40b	81,33 $\pm$ 2,09a	0,0111
<b>Parênquima Não Lobular</b>	20,91 $\pm$ 1,12b	28,86 $\pm$ 1,54a	18,67 $\pm$ 2,11b	0,0205

672 Médias seguidas das mesmas letras nas linhas não diferem entre si de acordo com  
 673 o teste de Kruskal-Wallis com post-hoc Dunn ( $p < 0,05$ ).  
 674

674

## 675 **DISCUSSÃO**

676

677 O álcool é relatado como um teratígeno pelo fato de ter a capacidade de se  
678 difundir pela placenta e ser distribuído rapidamente para o feto, acumulando se no  
679 próprio líquido amniótico, levando ao desenvolvimento da Síndrome Alcoólica Fetal  
680 (SAF), que consiste em diversos danos comportamentais e patológicos estruturais  
681 por meio de diferentes mecanismos teratogênicos, como por exemplo,  
682 comprometimento da função antioxidante endógena, através da diminuição dos  
683 níveis de glutathione e geração de radicais livres (HOYME *et al.*, 2005; MESQUITA;  
684 SEGRE, 2009). Em nosso estudo o consumo crônico de etanol não afetou o número  
685 de filhotes, e não promoveu nenhuma má formação. Entretanto, promoveu uma  
686 redução do comprimento e peso dos animais do grupo Álcool em comparação aos  
687 grupos, controle e Álcool + Mel.

688 Sabe-se que o álcool inibe o transporte de cofatores essenciais ao  
689 desenvolvimento do feto, um exemplo disso é a biotina e a vitamina B6 (SCHENKER  
690 *et al.*, 1993), promovendo ainda vasoconstrição na placenta (isquemia placentária)  
691 levando ao retardo do crescimento, justamente por comprometer a distribuição de  
692 oxigênio e nutrientes em um ambiente de estresse oxidativo. Associado a esse fator,  
693 podemos inferir que a alimentação inadequada materna em casos de alcoolismo,  
694 promove um déficit de micronutrientes (vitamina B12, ferro, vitamina A, colina e  
695 ácido fólico), necessários para o desenvolvimento normal do feto, impedindo assim o  
696 seu crescimento e ganho de peso (GUPTA; GUPTA; SHIRASAKA, 2016).

697 A melatonina administrada para o grupo Álcool + Mel foi capaz de proteger a  
698 placenta de alterações que levaria a uma má distribuição dos nutrientes pelas  
699 matrizes do grupo Álcool. O tratamento possibilitou o ganho de peso normal dos  
700 fetos, resguardando assim, o fluxo de sangue e o crescimento, provavelmente  
701 devido a sua ação antioxidante, reduzindo o estresse oxidativo, bloqueando assim a  
702 isquemia placentária (NAGAI *et al.*, 2008)

703 A histopatologia dos grupos experimentais mostrou congestão de vasos, veias,  
704 centro lobular e porta e sinusoides no fígado dos filhotes provenientes de matrizes  
705 que receberam álcool durante toda a gestação e lactação. Esse resultado não foi  
706 demonstrado nos demais grupos, Controle e Álcool + Mel. Segundo Wang *et al.*

707 (2010) a inflamação, é uma resposta fisiológica do nosso corpo desencadeado por  
708 sinais de adversidade oriundos de uma lesão tecidual ou infecção, levando a  
709 produção de citocinas pró-inflamatórias. Essas citocinas associadas ao álcool  
710 aumentam a permeabilidade vascular elevando assim, o volume de sangue dentro  
711 dos vasos, causando a congestão (WANG; ZAKHARI; JUNG, 2010). Em nosso  
712 estudo o tratamento com a melatonina provavelmente foi capaz de impedir o  
713 desenvolvimento de lesão nos hepatócitos, bloqueando a formação de radicais livres  
714 e fator de necrose tumoral, TNF- $\alpha$  pelas células de Kupffer, reduzindo  
715 consideravelmente a expressão de citocinas pró-inflamatórias no fígado dos filhotes  
716 do grupo Álcool + Mel.

717 A histoquímica para glicogênio revelou uma diminuição no fígado dos filhotes  
718 do grupo Álcool, comparados com os demais grupos experimentais. Durante a  
719 metabolização do etanol realizada pelas enzimas álcool e aldeído desidrogenase,  
720 são transferidos íons hidrogênio da molécula de álcool para o cofator NAD  
721 (nicotinamida adenina de nucleotídeo). Isso faz com que, a molécula de NAD  
722 assuma a sua forma reduzida, a NADH nos hepatócitos. Com o excesso de álcool,  
723 vem também o de NADH, alterando a homeostase celular diminuindo a conversão  
724 de lactato em piruvato na via glicolítica. Como efeito disso, tem se a redução da  
725 síntese e do acúmulo de glicogênio nas células do fígado da prole, pois é estimulado  
726 a glicogenólise e inibida as vias da gliconeogênese e glicogênese (MOKUDA *et al.*,  
727 2003; TSAI *et al.*, 2014)

728 Em nosso trabalho, assim como nos de Mazepa *et al.* (1999) e Kaya *et al.*  
729 (2010) a melatonina foi eficiente na preservação do teor de glicogênio no fígado dos  
730 filhotes pertencentes ao grupo Álcool + Mel, restabelecendo níveis normais como no  
731 grupo Controle. A melatonina é um modulador do metabolismo dos carboidratos. O  
732 óxido nítrico inibe a glicogênese hepática. O hormônio inibe a produção do óxido  
733 nítrico e outros em diferentes tipos celulares. Por ela ser um potente antioxidante,  
734 vai interferir positivamente na via glicolítica, eliminando radicais livres que deixam o  
735 ambiente celular desequilibrado alterando vias bioquímicas. Com o restabelecimento  
736 da homeostasia, as vias de formação e armazenamento do glicogênio são  
737 restituídas (MAZEPA *et al.*, 1999).

738 Ao ser analisado o teor de colágeno na histoquímica, foi observado para os  
739 filhotes do grupo álcool uma maior marcação entorno das veias porta e centro  
740 lobular, o que caracteriza um quadro de fibrose perivascular. A fibrose hepática  
741 significa uma extensa deposição de proteínas da matriz extracelular, como  
742 colágenos dos tipos, 1, 2, 3, 4 e 5, lanunina e elastina. Quem produz esse colágeno  
743 são as células estreladas (Ito) que, ao serem estimuladas se diferenciam em  
744 miofibroblastos produtoras de colágeno (KISSELVA; BRENNER, 2006). Essas  
745 células estreladas são ativadas geralmente através do processo inflamatório  
746 causado por algum agente, nesse caso aqui, o álcool cumpre esse papel. Quem  
747 ativa essas células de Ito também são níveis altos de acetaldeído combinados com  
748 condições de estresse oxidativo em que a glutathione, um antioxidante natural, está  
749 em baixa na célula para protegê-la (KLIRONOMOS *et al.*, 2014; PELLICORO *et al.*,  
750 2014).

751 A melatonina já é uma conhecida pelo seu potencial anti-inflamatório e  
752 antioxidante. Isso pode ter sido o motivo pela preservação do teor de colágeno no  
753 tecido hepático do grupo Álcool + Mel, já que o hormônio tem a capacidade de  
754 prevenir a produção de radicais livres e TNF- $\alpha$ , reduzindo também a formação de  
755 citocinas pró- inflamatórias. Isso inibe estímulos para as células produtoras de  
756 colágeno serem ativadas e também não haja formação exacerbada de  
757 acetaldeído, possibilitando o não depósito constante de colágeno e nem a  
758 formação de um quadro de fibrose (HU *et al.*, 2009). Além disso, a melatonina tem  
759 a capacidade de reestabelecer também os níveis normais da glutathione, desse  
760 modo os níveis de acetaldeído não são significativos para estimular em demasia o  
761 processo de cicatrização (HU *et al.*, 2019; CHEI *et al.*, 2020).

762 As análises morfométricas indicaram uma diminuição significativa no  
763 percentual do índice organossomático e redução do parênquima lobular e aumento  
764 do não lobular apenas para o grupo álcool. O que significa que o fígado sofreu  
765 atrofia. Essa redução é causada por um aumento do processo apoptótico de  
766 degeneração na densidade do órgão em si, induzida pelo alcoolismo (DING *et al.*,  
767 2010). O etanol causa danos estruturais e funcionais no fígado que tem como  
768 consequências, a elevação da perda de células hepáticas. A via autofágica,  
769 importantíssima como um mecanismo de sobrevivência temporária durante períodos

770 de estresse celular, é desregulada justamente por esse consumo agudo e crônico do  
771 álcool (LIN *et al.*, 2013).

772 Outra ação terapêutica da melatonina é ser uma atenuadora do apoptose. A  
773 atrofia do fígado dos filhotes pode ter sido induzida por danos em moléculas  
774 importantes para o desempenho celular normal, como as proteínas, lipídios e o  
775 próprio DNA. Quem danifica essas estruturas favorecendo a via apoptótica, são as  
776 espécies reativas de oxigênio formadas em ambientes de estresse oxidativo  
777 induzidos por agentes como o álcool (KIREEV *et al.*, 2013).

778 A melatonina passa através da placenta facilmente devido suas  
779 características bioquímicas favoráveis sem nenhum risco de alteração, chegando  
780 assim no fígado e demais órgãos em desenvolvimento durante a gestação. Nos  
781 estágios do desenvolvimento embrionário, ela atua melhorando a função  
782 mitocondrial reduzindo o estresse oxidativo (CHITIMUS *et al.*, 2020). Além disso, a  
783 melatonina tem a capacidade de interagir com receptores onde pode exercer  
784 influências, alterando genes de apoptose, inibindo dessa forma a via de morte  
785 (FERREIRA *et al.*, 2010). Segundo Ivanov *et al.* (2021) a melatonina pode  
786 estimular o desenvolvimento de tecidos o que é capaz de explicar a preservação  
787 do parênquima hepático nos animais do grupo Álcool + Mel.

788

## 789 **CONCLUSÃO**

790 Dados os fatos, conclui-se que a melatonina foi capaz de prevenir lesões no  
791 fígado da prole de matrizes submetidas ao consumo crônico de álcool durante a  
792 gestação e lactação. Além disso, foi eficiente no restabelecimento das vias da  
793 glicogênese e gliconeogênese, e preveniu a fibrose hepática, mantendo ainda o  
794 peso e comprimento dos filhotes. Dessa forma, evidenciamos a capacidade da  
795 melatonina em atuar prevenindo danos causados pelo uso do etanol.

796

797 **REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS**

798

799 ABD-ALLAH, A. R. A.; EL-SAYED, M. E.; ABDEL-WAHAB, M. H.; HAMADA, F. M. A.  
800 Effect of melatonin on estrogen and progesterone receptors in relation to uterine  
801 contraction in rats. **Pharmacological Research**, v. 47, p. 349 – 354, 2003.

802

803 AGÊNCIA BRASIL. janeiro Branco pede atenção para o aumento do consumo de  
804 álcool. [s.l.: s.n.], 2021. Disponível em:  
805 [https://agenciabrasil.ebc.com.br/saude/noticia/2021-01/janeiro-branco-pede-](https://agenciabrasil.ebc.com.br/saude/noticia/2021-01/janeiro-branco-pede-atencao-para-o-aumento-do-consumo-de-alcool)  
806 [atencao- para-o-aumento-do-consumo-de-alcool.](https://agenciabrasil.ebc.com.br/saude/noticia/2021-01/janeiro-branco-pede-atencao-para-o-aumento-do-consumo-de-alcool)

807

808 ALMEIDA, L. et al. Efeito protetor da melatonina sobre intoxicações por herbicidas.  
809 **Pesquisa Veterinária Brasileira**, v. 36, n. 3, p. 174-179, 2016.

810

811 AMINI, M; RUNYON, A. A. Alcoholic hepatitis: a clinician's guide to diagnosis and  
812 therapy. **World Journal of Gastroenterology**, v.16, n.39, p. 4905- 4912,  
813 2010.

814

815 ANDRADE, A. G., SIU, E. R. Álcool e a saúde dos brasileiros: panorama 2019.  
816 **Centro de informações Sobre Saúde e Álcool**. P. 104, 2019.

817

818 ARAÚJO-FILHO, J. L. S.; MELO-JÚNIOR, M. R.; VEIGA, R. K. A.; MACHADO, M. C.  
819 F. P.; PATU, V. J. R. M.; PONTES-FILHO, N. T. Análise histomorfométrica do  
820 coração de ratos expostos indiretamente ao etanol e à desnutrição crônica  
821 durante o período perinatal. **Revista de Ciências Médicas e Biológicas**, v.  
822 6, n. 1, p. 17-25, 2007.

823

824 AVERSA, S., PELLEGRINO, S., BARBERI, I., REITER, R. J., GITTO, E. "Potential  
825 Utility of melatonin as na antioxidant during pregnancy and in the perinatal  
826 period". **The Journal Matern Fetal & Neonatal Medicine**, v. 25, n. 3, p 1- 5,  
827 2011.

828

829 BOHLAND, A. K.; GONÇALVES, A. R. Mortalidade atribuível ao consumo bebidas  
830 alcoólicas. **Revista Eletrônica de Saúde Mental Álcool e Drogas**, v. 11, n.  
831 3, p. 136-144, 2015.

832

833 CAO, Y. et al. Light to moderate intake of alcohol, drinking patterns, and risk of  
834 Cancer: results from two prospective US cohort studies. **British Medical**  
835 **Journal**, v. 18, p. 351 – 423, 2015.

836

837 CARLINI, E. A. et al. **II Levantamento Domiciliar sobre o Uso de Drogas**  
838 **Psicotrópicas no Brasil**. Secretaria Nacional Antidroga (SENAD) – Centro  
839 Brasileiro de Informações sobre o Uso de Drogas Psicotrópicas.  
840 Departamento de Psicologia, UNIFESP. Brasília, 2006.

841

842 CEDERBAUM, A.I. Alcohol metabolism. **Clinical Liver Disease**, v. 16, n. 4, p. 667-  
685, 2012.

- 843 CENTRO DE INFORMAÇÃO SOBRE SAUDE E ÁLCOOL. CISA. O que é consumo  
844 moderado. [s.l.: s.n.], 2020. Disponível em: [https://cisa.org.br/sua-](https://cisa.org.br/sua-saude/informativos/artigo/item/146-o-que-e-consumo-moderado)  
845 [saude/informativos/artigo/item/146-o-que-e-consumo-moderado](https://cisa.org.br/sua-saude/informativos/artigo/item/146-o-que-e-consumo-moderado).  
846
- 847 CHABRA, A. et al. Melatonin ameliorates oxidative stress and reproductive toxicity  
848 Induced by cyclophosphamide in male mice. **Human & Experimental**  
849 **Toxicology**, v. 33, n. 2, p. 185-195, 2014.  
850
- 851 CHEI, H. et al. P16 deficiency attenuates intervertebral disc degeneration by  
852 adjusting oxidative stress and nucleus pulposus cell cycle. **Elife**, v. 9, p. 1-23,  
853 2020.  
854
- 855 CHITIMUS, M.D.; POPESCU, R.M.; VOICULESCU, S.E.; PENAITESCU, A.M.;  
856 PAVEL, B.; ZAGREAN, L.; ZAGREAN, A.M. Melatonin's Impact on  
857 Antioxidative and Anti-Inflammatory Reprogramming in Homeostasis and  
858 Disease. **Biomolecules**, v. 10, n. 1211, p.1-28, 2020.  
859
- 860 COOK, R. T. Alcohol abuse, alcoholism, and damage to the immune system – a  
861 review. **Alcoholism: Clinical and Experimental Research**, v. 22, n. 9, p.  
862 1927- 1942, 1998.  
863
- 864 CRABB, D. W. Ethanol metabolism. **Pharmacology & Therapeutics**, v. 34, n. 1, p.  
865 59-73, 1987.  
866
- 867 DING, K. et al. Melatonin stimulates antioxidant enzymes and reduces oxidative  
868 stress in experimental traumatic brain injury: the Nrf2–ARE signaling pathway  
869 as a potential mechanism. **Free Radical Biology and Medicine**, v. 73, p. 1-  
870 11, 2014.  
871
- 872 DING, W. X. et al. Autophagy reduces acute ethanol-induced hepatotoxicity and  
873 steatosis in mice. **Gastroenterology**, v. 139, n. 5, p. 1740-1752, 2010.  
874
- 875 DOMINGUES, J. A.; TOLEDO, M. T.; MORAES, S. G. Análise histomorfológica do  
876 fígado materno e fetal de ratas prenhes desnutridas submetidas à exposição  
877 ao etanol. **Revista da Faculdade de Ciências de Sorocaba**, v. 11, n. 3, p. 9-  
878 17, 2009.  
879
- 880 ELAMIN, E. E. et al. Ethanol metabolism and its effects on the intestinal epithelial  
881 Barrier. **Nutrition Reviews**, v. 71, n. 7, p. 483-499, 2014.  
882
- 883 ENGELMAN, M. F. B.; NETO, J. G.; ANDRADE, C. H. V; Hernandez, R.; Goulart, L.  
884 B. N. T. Estudo morfométrico do fígado de ratos submetidos a dose supra-  
885 fisiológica de tiroxina. **Arquivos Brasileiros de Endocrinologia e**  
886 **Metabologia**, v.45, p.173-179, 2001.  
887
- 888 FARKAS, Á.; KEMÉNY, L. Alcohol, Liver, Systemic Inflammation and Skin: A Focus  
889 on Patients with Psoriasis. **Skin Pharmacology and Physiology**, v. 26, n. 3,  
890 p. 119–126, 2013.  
891

- 892 FERREIRA, S. C.; MAGANHIN, C.C.; SIMÕES, S.R.; GIRÃO, C.B. J. M.; BARACAT,  
893 C. E.; SOARES- JR, M.J. Melatonina: modulador de morte celular. **Revista**  
894 **Da Associação Médica Brasileira**, v. 56, n.6, p. 715- 718, 2010.  
895
- 896 FONSECA, C. F.; RODRIGUES, F. F. Ação do etanol no fígado. *Altus Ciência:*  
897 **Revista Acadêmica Multidisciplinar da Faculdade Cidade de João**  
898 **Pinheiro**, v. 07, n. 07, p.75-90, 2018.  
899
- 900 FORTEA, M. S; BADENES, J. C.; ARNAU, M. A. S. Enzimas del metabolismo del  
901 Etanol: su posible contribución a la predisposición genética de alcoholismo.  
902 **Adicciones**, v. 11, n. 2, p. 115-126, 1999.  
903
- 904 FREIRE, T. M. et al. Efeitos do consumo de bebida alcoólica sobre o feto. **Revista**  
905 **Brasileira de Ginecologia e Obstetrícia**, v. 27, n. 7, p. 376-81, 2005.  
906
- 907 GALBIATTI, A. L. S. et al. Head and neck cancer: causes, prevention and treatment.  
908 **Brazilian Journal of Otorhinolaryngology**, v. 79, n. 2, p. 239-47, 2013.  
909
- 910 GALLIGAN, J. J. Oxidative stress and the ER stress response in a murine model for  
911 Early-stage alcoholic liver disease. **Journal of Toxicology**, v. 2012, p.12,  
912 2012.  
913
- 914 GAO, B.; BATALLER, R. Alcohol liver disease: pathogenesis and new therapeutic  
915 targets. **Gastroenterology**, v. 141, n. 5, p. 1572-1585, 2011.  
916
- 917 GARCIA, L. et al. Pirfenidone effectively reverses experimental liver fibrosis. **Journal**  
918 **Of Hepatology**, v. 37, n. 6, p. 797-805, 2002.  
919
- 920 GARCÍA, J. J. et al. Protective effects of melatonin in reducing oxidative stress and in  
921 preserving the fluidity of biological membranes: a review. **Journal of Pineal**  
922 **Research**, v. 56, n. 3, p. 225-237, 2014.  
923
- 924 GHOSH, D. et al. Melatonin protects against lead acetate induced oxidative stress-  
925 Mediated changes in morphology and metabolic status in rat red blood cells: a  
926 flow Cytometric and biochemical analysis. **Journal of Pharmacy Research**,  
927 v. 10, n. 6, p. 381-402, 2016.  
928
- 929 GIL-MOHAPEL, J. et al. Hippocampal cell loss and neurogenesis after fetal alcohol  
930 Exposure: Insights from different rodent models. **Brain Research Reviews**, v.  
931 64, n.2, p. 283-303, 2010.  
932
- 933 GOLDMAN, B. D. Pattern of melatonin secretion mediates transfer of photoperiod  
934 Information from mother to fetus in mammals. **Science Signaling**, v. 2003, n.  
935 192, p. Pe29-pe29, 2003.  
936
- 937 GUNATA, M., PARLAKPINAR, H., ACET, H. A. Melatonin: A review of its Potential  
938 functions and effects on neurological diseases. **Revue Neurologique**, v. 176,  
939 n. 3, p. 148–165, 2020.  
940

- 941 GUPTA, K. K; GUPTA, K. V; SHIRASAKA. Na Update on Alcohol Syndrome –  
942 Pathogenesis, Risks, and Treatment. **Alcohol Clinical e Experimental**  
943 **Research**, p. 1- 9, 2016.  
944
- 945 HA, H. et al. Oxidative stress and antioxidants in hepatic pathogenesis. **World**  
946 **Journal of Gastroenterology**, v. 16, n. 48, p. 6035-6043, 2010.  
947
- 948 HARDELAND, R; PANDI- PERUMAL, S.R; CARDINALI, D. Melatonin.  
949 **Internacional Journal of Biochemistry e Cell Biology**, v.38, n.3, p. 313-316,  
950 2006.  
951
- 952 HELMO, R et al. Melatonin treatment in fetal and neonatal diseases. **Pathology**  
953 **Research Practice**, v. 214, n. 12, p 1 – 4, 2018.  
954
- 955 HERRUZO, J. A. S.; MUNOZ, P. S. Melatonin and oxidative stress. **Revista**  
956 **Espanhola de Enfermidades Digestivas**, v. 101, n. 7, p. 453-459, 2009.  
957
- 958 HOFFMANN, M. H.; CARBONELL, E.; MONTORO, L. Álcool e segurança –  
959 Epidemiologia e efeitos. **Psicologia: Ciência e Profissão**, v. 16, n. 1, p. 28-  
960 37, 1996.  
961
- 962 HOYME, H.E.; MAY, P.A.; KALBERG, W.O.; KODITUWAKKU, P.; GOSSAGE, J.P.;  
963 TRUJILLO, P.M. A practical clinical approach to diagnosis of fetal alcohol  
964 spectrum disorders: clarification of the 1996 institute of medicine criteria.  
965 **Pediatrics**, v.115, n.1, p.39-47, 2005.  
966
- 967 HURLEY, T. D.; EDENBERG, H. J. Genes encoding enzymes involved in ethanol  
968 metabolism. **Alcohol Research**, v. 34, n. 3, p. 339-344, 2012.  
969
- 970 HU, C; ZHAO, L; TAO, J; LI, L. Protective role of melatonin in early stage and end-  
971 stage liver cirrhosis. **Journal of Cellular and Molecular Medicine**, v. 23, n.  
972 11, p. 7151–7162, nov. 2019.  
973
- 974 HU, S.; YIN, S.; JIANG, X.; HUANG, D.; SHEN, G. A melatonina protege contra a  
975 lesão hepática alcoólica ao atenuar o estresse oxidativo, a resposta  
976 inflamatória e a apoptose. **European Journal of Pharmacology**, v. 616, n. 1-  
977 3, p. 287-292, 2009.  
978
- 979 IBGE (Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística), Pesquisa Nacional de Saúde.  
980 [s.l.: s.n.], 2019. Disponível em: [https://censoagro2017.ibge.gov.br/2012-  
981 agencia-de-noticias/noticias/29472-impulsionado-pelas-mulheres-consumo-  
982 de-alcool-cresce-entre-brasileiros-em-  
983 2019.html#:~:text=Os%20brasileiros%20est%C3%A3o%20consumindo%20m  
984 ais,2013%20%2812%2C9%25%29](https://censoagro2017.ibge.gov.br/2012-agencia-de-noticias/noticias/29472-impulsionado-pelas-mulheres-consumo-de-alcool-cresce-entre-brasileiros-em-2019.html#:~:text=Os%20brasileiros%20est%C3%A3o%20consumindo%20m%20ais,2013%20%2812%2C9%25%29)  
985
- 986 INUMARU, L. E.; SILVEIRA, E. A.; NAVES, M. M. V. Fatores de risco e de proteção  
987 para o câncer de mama: uma revisão sistemática. **Cadernos de Saúde**  
988 **Pública**, v. 27, n. 7, p. 1259-1270, 2011.  
989

- 990 IVANOV, D et al. Melatonin, Its beneficial Effects on Embryogenesis from Mitigating  
991 Oxidative Stress to Regulating Gene Expression. *International Journal of*  
992 *Molecular Sciences*, v. 22, n. 5885, p. 1-11, 2021.  
993
- 994 JIN, M. et al. Regulation of cytochrome P450 2e1 expression by ethanol: role of  
995 Oxidative stress-mediated pkc/jnk/sp1 pathway. *Cell Death & Disease*, v. 4,  
996 n. 3, p. 554, 2013.  
997
- 998 JONES, K. L.; SMITH, D. W. Recognition of the fetal alcohol syndrome in early  
999 Infancy. *Lancet*, v. 3, n. 302, p. 999-1001, 1973.  
1000
- 1001 JUNG, C.Y; NAMKOO, K. Alcohol: intoxication and poisoning – diagnosis and  
1002 treatment. *Handbook of Clinical Neurology*, v. 125, n. 3, p. 116- 120, 2014.  
1003
- 1004 KAYA, O.; KILIC, M.; CELIK, I.; BALTACI, A.K.; MOGULKOC, R. Effect of melatonin  
1005 supplementation on plasma glucose and liver glycogen levels in rats subjected  
1006 to acute swimming exercise. *Pakistan Journal of Pharmaceutical Sciences*,  
1007 v. 23, p. 241-244, 2010.  
1008
- 1009 KLIRONOMOS, S.; NOTAS, G.; SFAKIANAKI O.; KIAGIADAKI, F.; XIDAKIS, C.;  
1010 KOUROUMALES, E. Octreotide modulates the effects on fibrosis of TNF- $\alpha$ ,  
1011 TGF- $\beta$  and PDGF in activated rat hepatic stellate cells. *Regulatory Peptides*,  
1012 v. 188, p. 5-12, 2014.  
1013
- 1014 KIREEV, R; BITOUN, S; CUESTA, S; TEJERINA, A; IBARROLA, C; MORENO, H;  
1015 VARA, E; TRESGUERRES, J.A.F. Melatonina tratment proteção liver of  
1016 Zucker ratos after ischemia/reperfusion by diminishing oxidativo stress and  
1017 apoptose. *Europeia Journal of Pharmacology*, v.701, p. 185-193, 2013.  
1018
- 1019 KISSELVA, T; BRENNER, A.D. Hepatic stellate cells and the reversal of fibrosis.  
1020 *Journal of Gastroenterology and Hepatology*, v. 21, p. 584-587, 2006.  
1021
- 1022 LERNER, A. B. et al. Isolation of melatonin, pineal factor that lightens melanocytes.  
1023 *Journal of the American Chemical Society*, v. 80, n. 10, p. 2587, 1958.  
1024
- 1025 LIN, C. W et al. Pharmacological promotion of autophagy alleviates steatosis and  
1026 injury in alcoholic and non-alcoholic fatty liver conditions in mice. *Journal of*  
1027 *Hepatology*, v. 58, n. 5, p. 993-999, 2013.  
1028
- 1029 LU, Y.; CEDERBAUM, A. I. CYP2E1 and oxidative liver injury by alcohol. *Free*  
1030 *Radical Biology & Medicine*, v. 44, n. 5, p. 723-738, 2008.
- 1031 MARCO, E. M.; PEÑASCO, S.; HERNÁNDEZ, M. D.; Gil, A.; BORCEL, E.; MOYA,  
1032 M.; GINÉ, E.; LÓPEZ-MORENO, J. A.; GUERRI, C.; LÓPEZ-GALLARDO, M.;  
1033 RODRÍGUEZ DE FONSECA, F. Long-term effects of intermittent adolescent  
1034 alcohol exposure in male and female rats. *Frontiers Behavioral*  
1035 *Neuroscience*, v. 11, n. 233, p. 1-13, 2017.  
1036
- 1037 MARTINS, O. A. Efeito do consume de bebidas alcoólicas no organismo – Uma  
1038 Revisão. *Revista Eletrônica de Educação e Ciência*, v. 3, n. 2, p. 07-10,  
1039 2013.

- 1040  
1041 MATOS, L. C. Doença Hepática Alcoólica (DHA). **Medicina Interna**, v.13, n. 3, p.  
1042 207-216, 2006.  
1043  
1044 MAZEPA, R.C.; CUEVAS, M.J.; COLLADO, P.S.; GONZÁLEZ, G. J. Melatonin  
1045 increases muscle and liver glycogen content in nonexercised and exercised  
1046 rats. **Life Sciences**, v. 66, p. 153-160, 1999.  
1047  
  
1048 MESSAS, G.P.; FILHO, H.P. O papel da genética na dependência do álcool. **Revista**  
1049 **Brasileira de Psiquiatria**, v. 26, n. 1, p. 54-58, 2004.  
1050  
1051 MESQUITA, A. M. Efeitos do álcool no recém-nascido. **Einstein**, v. 3, n. 8, p. 368 –  
1052 375, 2010.  
1053  
1054 MESQUITA, M. A.; SEGRE, C. A. M. Frequência dos efeitos do álcool no feto e  
1055 padrão de consumo de bebidas alcoólicas pelas gestantes de maternidade  
1056 pública da cidade de São Paulo. **Revista Brasileira Crescimento**  
1057 **Desenvolvimento Humano**, v. 1, n. 19, p.63-77, 2009.  
1058  
1059 MINCIS, M.; MINCIS, R. Doença hepática alcoólica: diagnóstico e Tratamento.  
1060 **Prática Hospitalar**, v. 8, p. 48, 2006.  
1061  
1062 MINCIS, M.; MINCIS, R. Álcool e o fígado. **Gastroenterologia Endoscopia**  
1063 **Digestiva**, v. 30, n. 4, p. 152-162, 2011.  
1064  
1065 MOKUDA, O.; TANAKA, H.; HAYASHI, T.; OOKA, H.; OKASAKI, R.; SAKAMOTO, Y.  
1066 Ethanol stimulates glycogenolysis and inhibits both glycogenesis via  
1067 gluconeogenesis and from exogenous glucose in perfused rat liver. **Annals of**  
1068 **Nutrition and Metabolism**, v. 48, p. 276-280. 2003.  
1069  
1070 MOUSTAFA, A. M; EL-SAYED, E. M; BADARY, O. A; MANSOUR, A. M; HAMADA,  
1071 F. M. A. Effect of bromocriptine on uterine contractility in near term pregnant  
1072 rats. **Pharmacological Research**, v. 39, n. 2, p. 89 – 95, 1999.  
1073  
1074 NAGAI, R.; KAZUSHI, W.; AKIHIKO, W.; FUMIAKI, H.; KOICHI, S.; YOSHIHIRO, H.;  
1075 RINA, I.; TAKAO, F. Melatonin Preserves Fetal Growth in Rats by Protecting  
1076 against Ischemia/Reperfusion-Induced Oxidative/Nitrosative Mitochondrial  
1077 Damage in the Placenta. **Journal of Pineal Research**, v.45, n.3, p. 271– 76,  
1078 2008.  
1079  
1080 NICCOLS, A. Fetal alcohol syndrome and the developing socio-emotional brain.  
1081 **Brain and Cognition**, v. 65, n. 1, p. 135-142, 2007.  
1082  
1083 OLIVEIRA, G. C. et al. Consumo abusivo de álcool em mulheres. **Revista Gaúcha**  
1084 **De Enfermagem**, v. 33, n. 3, p. 60-68, 2012.  
1085  
1086 PAGET, G. E.; BARNE, J. M. **Evaluation of results: quantitative application**  
1087 **indifferent species**. In: Laurance, D. R.; Bacharach, A. L. editors. Evaluation

- 1088 of drug activities: pharmacometrics, vol. 1. p. 161. 9th ed. New York:  
1089 Academic Press; 1994.  
1090
- 1091 PELLICORO, A.; RAMACHANDRAM, P.; IREDALE, J.P.; FALLOWFIELD. Liver  
1092 fibrosis and repair: immune regulation of wound healing in a solid organ.  
1093 **Nature Reviews Immunology**, v. 14, p. 181- 194, 2014.  
1094
- 1095 PRUETT, D.; WATERMAN, H. E.; CAUGHEY, A.B. Fetal Alcohol Exposure:  
1096 Consequences, Diagnosis, and Treatment. **Obstetrical and Gynecological**  
1097 **Survey**, v. 68, n. 1, p. 63 – 67, 2013.  
1098
- 1099 REBELLO, A. S.; CARVALHO, M. G. C. Metodologia para estudo do polimorfismo de  
1100 Gene da enzima álcool desidrogenase. **Revista de Ciências Médicas e**  
1101 **Biológicas**, v. 7, n. 2, p. 163-168, 2008.  
1102
- 1103 ROCCO, A.; COMPARE, D.; ANGRISANI, D.; ZAMPARELLI, S. M.; NARDONE, G.  
1104 Alcoholic disease: Liver and beyond. *World Journal of Gastroenterology*, v. 20,  
1105 n. 40, p. 14652 – 14659, 2014.  
1106
- 1107 ROSA, D. P.; BONA, S.; MARRONI, N. A. P. Papel da melatonina no estresse  
1108 Oxidativo do fígado e sangue de ratos cirróticos. **Revista de Iniciação Científica**  
1109 **da ULBRA**, v. 7, n. 7, p. 109-121, 2008.  
1110
- 1111 SAGRILLO-FAGUNDES, L. et al. Melatonin in pregnancy: Effects on brain  
1112 Development and CNS programming disorders. **Current Pharmaceutical**  
1113 **Design**, v. 22, n. 8, p. 978-986, 2016.  
1114
- 1115 SCHEIDT, L.; FRIES, G. R.; STERTZ, L.; CABRAL, J. C. C.; KAPCZINSKI, F.;  
1116 ALMEIDA, R. M. M.; Ethanol during adolescence decreased the BDNF levels  
1117 inthe hippocampus in adult male Wistar rats but did not alter aggressive  
1118 andanxiety-like behaviors. **Trends Psychiatry Psychother**, v. 7, n. 3, p. 143-  
1119 151, 2015.  
1120
- 1121 SCHENKER, S.; HU, Z. Q.; JOHNSON, R. F.; YANG, Y.; FROSTO, T.; ELLIOTT, B.  
1122 D.; HENDER- FILHO., G.I.; MOCK, D. M. Transporte de biotina placentária  
1123 humana: características normais e efeito do etanol. **Alcohol Clinical**  
1124 **Experimental**, v. 17, p. 566–575, 1993  
1125
- 1126 SEBASTIANI, G.; BORRÁS-NOVELL, C.; CASANOVA, M. A; PASCUAL, T. M.;  
1127 FERRERO, M. S.; GÓMEZ, R. M. D; GARCÍA, A. O. The effects of alcohol  
1128 and drugs of abuse on maternal nutritional profile during pregnancy.  
1129 **Nutrients**, v. 10, n 1008, p. 4 – 10, 2018.  
1130
- 1131 SERÓN-FERRÉ, M. et al. Circadian rhythms in the fetus. **Molecular and Cellular**  
1132 **Endocrinology**, v. 349, n. 1, p. 68-75, 2012.  
1133
- 1134 SILVA, J. C. S.; PONTES FILHO, N. T.; MELO JÚNIOR, M. R.; SILVA, T. L. A.;  
1135 NUNES, M. J. G.; MACAÚBAS, T. C. **Efeitos da desnutrição e etanol na**  
1136 **morfologia de rins de ratos: uma revisão sistemática**. 2009. 7 f. TCC  
1137 (Graduação em Nutrição) -Universidade Federal de Pernambuco, Recife.

- 1138  
1139 SILVA, D. C.; CERCHIARO, G; HONÓRIO, K. M. Relações patofisiológicas entre  
1140 Estresse oxidativo e arteriosclerose. **Química Nova**, v. 34, n. 2, p. 300-305,  
1141 2011.  
1142
- 1143 SOUZA, W. L.; MORAIS, E. A. Atividade antioxidante da melatonina sobre o  
1144 Estresse oxidativo em espermatozoides: revisão da literatura. **Nutritime**  
1145 **Revista Eletrônica**, v. 13, n. 5, p. 4831-4839, 2016.  
1146
- 1147 SOUZA, D.R.H.L.; SANTOS, C.M.; OLIVEIRA, M.C.L. Padrão do consumo de álcool  
1148 em gestantes atendidas em um hospital público Universitário e fatores de  
1149 risco associados. **Revista Brasileira de Ginecologia e Obstetrícia**, v. 34, n.  
1150 7, p. 296 –303, 2012.  
1151
- 1152
- 1153 STEHLE, J. H. et al. A survey of molecular details in the human pineal gland in the  
1154 Light of phylogeny, structure, function and chronobiological diseases. **Journal**  
1155 **of Pineal Research**, v. 51, n. 1, p. 17-43, 2011.  
1156
- 1157 SUWANJANG, W. et al. Melatonin prevents cytosolic calcium overload, mitochondrial  
1158 Damage and cell death due to toxically high doses of dexamethasone-induced  
1159 Oxidative stress in human neuroblastoma SH-SY5Y cells. **Neurochemistry**  
1160 **International**, v. 97, p. 34-41, 2016.  
1161
- 1162 TAMURA, H; NAKAMURA, Y; TERRON, M. P; FLORES, L. J; MANCHESTER, L. C;  
1163 TAN, D. X; SUGINO, N; REITER, R. J. Melatonin and pregnancy in the  
1164 human. **Reproductive Toxicology**, v. 25, n. 3, p 393 – 298, 2008.  
1165
- 1166 THOMAS, L. et al. Melatonin receptors in human fetal brain: 2-[125I]iodomelatonin  
1167 Binding and MT1 gene expression. **Journal of Pineal Research**, v. 33, n. 4,  
1168 p. 218- 224, 2002.  
1169
- 1170 TSAI, W.; MATSUMURA, S.; Liu, W.; PHILLIPS, N.G.; SONNTAG, T.; HAO, E.; LEE,  
1171 S.; HAIC, T.; MONTMINY, M. ATF3 mediates inhibitory effects of ethanol on  
1172 hepatic gluconeogenesis. **Proceedings of the National Academy of**  
1173 **Sciences**, v .112, p. 2699-2704, 2015  
1174
- 1175 ULLAH, U; BADSHAH, H; MALIK, Z; UDDIN, Z; ALAM, M; SARWAR, S; AMAN, A;  
1176 KHAN, A-U; SHAH, F. A. Hepatoprotective effects of melatonin and celecoxib  
1177 against ethanol-induced hepatotoxicity in rats. **Immunopharmacology and**  
1178 **Immunotoxicology**, v. 42, n. 3, p. 255–263, 3 maio 2020.  
1179
- 1180 VELOSO, P.U.L.; MONTEIRO, S.F.C. Prevalência e fatores associados ao uso de  
1181 álcool em adolescentes grávidas. **Revista Latino-Americana de**  
1182 **Enfermagem**, v. 21, n. 1, p. 1- 9, 2013.  
1183
- 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 Clinical**  
1186 **Experimental Research**, v.25, n. 3, p. 377–385, 2001.  
1187

- 1188 VASCONCELOS, T. B. et al. Radicais Livres e Antioxidantes: Proteção ou Perigo?  
1189 **UNOPAR Científica Ciências Biológicas e da Saúde**, v. 16, n. 3, p. 213-  
1190 219, 2014.
- 1191
- 1192 VEIGA, R. K. A.; MELO-JÚNIOR, M. R.; ARAÚJO-FILHO, J. L. S.; MELLO, L. A.;  
1193 PONTES-FILHO, N. T. Alterações morfológicas no timo, baço e placas de  
1194 Peyer durante a exposição pré e pós-natal ao álcool. **Rev. Eletrônica de**  
1195 **Farmácia**, v. 4, n. 1, p. 32-42, 2007.
- 1196
- 1197 WANG, J.H; ZAKHARI, S; JUNG, K.M. Alcohol, inflammation, and gut-liver-brain  
1198 interactions in tissue damage and disease development. **World Journal of**  
1199 **Gastroenterology**, v. 16, n. 11, p. 1306- 1307, 2010.
- 1200
- 1201 WEAVER, D. R.; NAMBOODIRI, M. A. A.; REPERT, S. M. Iodinated melatonin  
1202 Mimics melatonin action and reveals discrete binding sites in fetal brain. **FEBS**  
1203 **Letters**, v. 228, n. 1, p. 123-127, 1988.
- 1204
- 1205 WORLD HEALTH ORGANIZATION; MANAGEMENT OF SUBSTANCE ABUSE  
1206 TEAM; WORLD HEALTH ORGANIZATION. **Global Status Report on**  
1207 **Alcohol and Health 2018**. [s.l.: s.n.], 2018. Disponível em:  
1208 [http://www.who.int/substance\\_abuse/publications/global\\_alcohol\\_report/en/](http://www.who.int/substance_abuse/publications/global_alcohol_report/en/)  
1209
- 1210 XIONGWEN, L. et al. Caffeine protects against alcoholic liver injury by attenuating  
1211 Inflammatory response and oxidative stress. **Inflammation Research**, v. 59,  
1212 n. 8, p. 635-645, 2010.
- 1213
- 1214 YANG, L; LATCHOUMYCANDANE, C; MCMULLEN, M. R; PRATT, B. T; ZHANG, R;  
1215 PAPOUCHADO22211, B. G; NAGY, L. E; FELDSTEIN, A. E; MCLNTYRE, T.  
1216 M. Chronic Alcohol Exposure Increases Circulating Bioactive Oxidized  
1217 Phospholipids. **Journal of Biological Chemistry**, v. 285, n. 29, p. 220, 2010.
- 1218
- 1219 YELLON, S. M.; LONGO, L. D. Effect of maternal pinealectomy and reverse  
1220 Photoperiod on the circadian melatonin rhythm in the sheep and fetus during  
1221 the last Trimester of pregnancy. **Biological of Reproduction**, v. 39, n. 5, p.  
1222 1093-1099, 1988.
- 1223
- 1224 ZHANG, J.; MENG, X.; LI, Y.; ZHOU, Y.; XU, D.; LI, S. Effects of Melatonin on Liver  
1225 Injuries and Diseases. **International Journal of Molecular Sciences**, v. 18,  
1226 n. 673, p. 2, 2017.
- 1227
- 1228 ZHU, H. et al. Oxidative stress and redox signaling mechanisms of alcoholic liver  
1229 disease: updated experimental and clinical evidence. **Journal of Digestive**  
1230 **Diseases**, v. 13, n. 3, p. 133-142, 2012.
- 1231